

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Direktor: Prof. Dr. Tilo Kircher, des Fachbereiches Medizin
der Philipps-Universität Marburg

Einfluss von Gen und Umwelt auf die psychische Gesundheit

—

**Der Effekt der Risikovariante CACNA1C rs1006737
und relevanter Schizophrenie Umweltrisikofaktoren
auf schizotype Merkmale bei gesunden Probanden**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der
gesamten Humanmedizin dem Fachbereich Medizin der
Philipps-Universität Marburg



vorgelegt von
Rebecca Drexler geb. Häde
aus
Rotenburg a.d. Fulda
Marburg, 2015

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
30.11.2015

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer
Referent: Herr Prof. Dr. T. Kircher
1.Korreferent: Herr Prof. Dr. B. Schütz

Für Michi.

Inhaltsverzeichnis

1 Einführung	8
1.1 Einleitung	8
1.2 Schizophrenie und Schizotypie	10
1.2.1 Epidemiologie der Schizophrenie	10
1.2.2 Ätiopathogenese	11
1.2.3 Symptomatik	12
1.2.4 Verlauf und Prognose	13
1.2.5 Persönlichkeitsmerkmal Schizotypie	14
1.3 Das genetische Risiko durch CACNA1C rs1006737	15
1.3.1 Single-Nucleotide-Polymorphismus	15
1.3.2 CACNA1C rs1006737 und psychische Erkrankungen	16
1.3.3 Auswirkungen von CACNA1C rs1006737 auf Gehirnfunktion und -struktur	18
1.3.4 Aufbau und Funktion des Ca _v 1.2 spannungsabhängigen L- Typ Calciumkanals	20
1.4 Umweltrisikofaktoren	21
1.4.1 Kindheitstrauma	23
1.4.2 Geburtssaison	24
1.4.3 Urbanizität	25
1.4.4 Alter des Vaters	26
1.5 Gen-Umwelt-Interaktion	27
1.6 Fragestellung	29
2 Methodik	31
2.1 Datenerhebung	31
2.1.1 Rahmenbedingungen	31
2.1.2 Ablauf der Untersuchung	32
2.1.3 Probandenkollektiv	33
2.1.4 Genetische Untersuchung	34
2.1.5 Erhebung der Umweltfaktoren	34
2.1.5.1 Trauma History Questionnaire	34
2.1.5.2 Geburtssaison	35
2.1.5.3 Soziodemographie – Urbanizität	35
2.1.5.4 Soziodemographie – Alter des Vaters	36
2.1.6 Persönlichkeitstest - Schizotypal Personality Questionnaire- Brief (SPQ-B)	37
2.2 Statistische Auswertung	37
2.2.1 Ermittlung des Haupteffekts	37
2.2.2 Ermittlung der Gen-Umwelt-Interaktion	38
2.2.3 Post-hoc Berechnungen	38

3 Ergebnisse	40
3.1 Genetische Untersuchung	40
3.2 Statistische Auswertung	40
3.2.1 Darstellung des Haupteffekts von CACNA1C rs1006737 . . .	40
3.2.2 Darstellung der Ergebnisse zum Umweltfaktor Kindheits- trauma	42
3.2.2.1 Haupteffekt von Kindheitstrauma auf Schizotypie .	42
3.2.2.2 Gen-Umwelt-Interaktion - CACNA1C rs1006737 und Kindheitstrauma	44
3.2.3 Darstellung der Ergebnisse zum Umweltfaktor Geburtssaison	49
3.2.3.1 Haupteffekt von Geburtssaison auf Schizotypie . . .	49
3.2.3.2 Darstellung der Gen-Umwelt-Interaktion – CACNA1C rs1006737 und Geburtssaison	50
3.2.4 Darstellung der Ergebnisse zum Umweltfaktor Urbanizität .	55
3.2.4.1 Haupteffekt von Urbanizität auf Schizotypie	55
3.2.4.2 Darstellung der Gen-Umwelt-Interaktion – CACNA1C rs1006737 und Urbanizität	56
3.2.5 Darstellung der Ergebnisse zum Umweltfaktor Alter des Va- ters	58
3.2.5.1 Haupteffekt Alter des Vaters auf Schizotypie	58
3.2.5.2 Darstellung der Gen-Umwelt-Interaktion – CACNA1C rs1006737 und Alter des Vaters	59
4 Diskussion	62
4.1 Darstellung der zentralen Ergebnisse	62
4.2 CACNA1C rs1006737 und Kindheitstrauma	63
4.3 CACNA1C rs1006737 und Geburtssaison	65
4.4 CACNA1C rs1006737 und Urbanizität	68
4.5 CACNA1C rs1006737 und Alter des Vaters	69
4.6 Limitation dieser Studie	70
4.7 Ausblick	71
5 Zusammenfassung	73
6 Abstract	76
Literaturverzeichnis	79
Tabellenverzeichnis	91
Abbildungsverzeichnis	92
Verzeichnis der akademischen Lehrer	95

1 Einführung

1.1 Einleitung

Die psychische Gesundheit ist ein hohes Gut. Beeinträchtigung und Erkrankung der Psyche sind sowohl für den Betroffenen wie auch für dessen soziales Umfeld häufig mit schweren Belastungen verbunden. Die gesellschaftliche Relevanz psychischer Gesundheit zeigt sich unter anderem an der hohen Prävalenz und der häufigen Chronifizierung. Laut WHO Bericht aus dem Jahr 2001 sind die drei Haupterkrankungen, die zu einer eingeschränkten Lebensqualität bei Personen zwischen 15 und 44 Jahre führen, die unipolare Depression (16,4%), der Alkoholmissbrauch (5,5%) und die Schizophrenie (4,9%) (WHO Report, 2001). Die Krankheitskosten, die die Bundesrepublik Deutschland für psychische Erkrankungen jährlich ausgibt, stiegen von rund 23 Mrd. Euro im Jahre 2002 auf rund 29 Mrd. Euro im Jahr 2008 (Gesundheitsberichterstattung des Bundes). Dabei befinden sich die Schizophrenie und schizotype und wahnhaftige Störungen an fünfter Stelle und verursachten im Jahr 2008 Krankheitskosten von rund 3 Mrd. Euro (Gesundheitsberichterstattung des Bundes). Hierbei entstehen neben den direkten Kosten für Medikamente und Behandlungen auch indirekte Kosten aufgrund von Frühberentung (Clouth, 2004). Durch den frühen Erkrankungsbeginn der Schizophrenie zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr und dem häufig chronischem Verlauf, ist die Schizophrenie die Erkrankung, welche im Durchschnitt zu der frühesten Berentung führt (Jablensky et al., 1992; Clouth, 2004). Das Berentungsalter für an Schizophrenie erkrankten Männern liegt bei 39,1 Jahren und für Frauen bei 42,3 Jahren (Clouth, 2004). Sowohl die frühe Einschränkung der Lebensqualität, wie auch die hohe volkswirtschaftliche Belastung durch die Schizophrenieerkrankung machen deutlich, wie wichtig eine frühe Intervention während der Krankheitsentstehung ist. Die Kosten sind dabei nicht nur von volkswirtschaftlicher Relevanz, sondern sind auch ein indirektes Maß für das Leiden der einzelnen erkrankten Personen.

Die Ätiologie der Schizophrenie ist multifaktoriell bedingt (van Os et al., 2008). Ihre Entstehung basiert gemäß des Vulnerabilitäts-Stress-Modells auf einem Zusammenwirken von biologischen, sozialen und psychischen Faktoren, die wiederum Umwelteinflüssen und genetischen Faktoren unterliegen (Haddad and Meyer-Lindenberg, 2012). Das Vulnerabilitäts-Stress-Modell geht davon

aus, dass genetische Faktoren, durch meist noch unbekannte Wirkmechanismen, die Vulnerabilität gegenüber Umweltfaktoren modulieren (van Os et al., 2010).

Genetische Faktoren sind maßgeblich an der Ätiologie der Schizophrenie beteiligt. Die Erbllichkeit des Erkrankungsrisikos für Schizophrenie wird auf 50-81% geschätzt, wobei eine Vielzahl an Genen dieses Risiko erhöhen können (Schlosser et al., 2012; Sullivan et al., 2003; Craddock et al., 2005; Purcell et al., 2009). In genomweiten Assoziationsstudien (GWAS)¹ wird nach Risikogenen für die Schizophrenie gesucht. Zahlreiche Risikogene für Schizophrenie konnten auf diese Weise schon identifiziert werden (Burton et al., 2007). Das DAOA (D-Amino Acid Oxidase Activator) Gen beispielsweise kodiert für ein Protein, das über mehrere Zwischenschritte NMDA-Rezeptoren aktiviert (Bass et al., 2009). NMDA-Rezeptoren kommen besonders häufig im Hippocampus vor, welcher eine tragende Rolle im Pathomechanismus der Schizophrenie spielt (Small et al., 2011; Bhat et al., 2012). Ein weiteres Kandidatengen für Schizophrenie ist das NRG1 (Neuregulin 1) Gen. Es kodiert für Signalproteine, die an der Expression von Neurotransmitterrezeptoren, Migration von Neuronen u.a. auch im Hippocampus und der Myelinisierung von Axonen beteiligt sind (Mei and Xiong, 2008). Doch es sind nicht allein die Gene für die Entstehung einer Schizophrenie verantwortlich. Auch bestimmte Umweltfaktoren erhöhen das Risiko an einer Schizophrenie zu erkranken (van Os et al., 2010). Zu ihnen zählen unter anderem exzessiver Cannabisgebrauch in der Jugend, Geburt in den Wintermonaten, Kindheitstraumata, Schädel-Hirn-Traumata, hohes Alter des Vaters, Geburtskomplikationen, Migrationshintergrund und der Urbanizitätsgrad der Städte in denen Personen geboren wurden und aufwuchsen (van Os et al., 2008). All diese Faktoren, Gene und Umwelt, haben Einfluss auf das Entstehungsrisiko einer Schizophrenie (Linney et al., 2003).

Die Schizotypie ist ein Persönlichkeitsmerkmal, dass bei jeder Person, auch Gesunden vorkommen kann (Kerns, 2006). Sie beschreibt Symptome oder Denk- und Verhaltensweisen, die denen einer Schizophrenie ähneln, jedoch in einem nicht unbedingt krankhaften Maß ausgeprägt sein müssen. Schizotype Merkmale können in der präklinischen Phase einer Schizophrenie vorkommen und erhöhen die Erkrankungswahrscheinlichkeit für diese (Miller et al., 2002). Bei gesunden Probanden kann die Schizotypie somit als Vulnerabilitätsmarker für eine Schizophrenie verwendet werden. Es ist unklar, wie genau Gene und Umwelt auf das Erkrankungsrisiko wirken und wie die einzelnen Faktoren interagieren. Dies ist aber für das Verständnis der Ätiologie und in der Entwicklung von neuen therapeutischen Ansätzen und präventiven Maßnahmen äußerst wichtig. Aus diesem Grund untersucht diese Arbeit die Interaktion eines kon-

¹ GWAS: Hierbei wird das gesamte Genom unter Verwendung von 500.000 bis 1 Mio. SNPs, gescannt, um Assoziationen zu bestimmten Erkrankungen aufzudecken (Thomas, 2010).

kreten Gens bzw. Polymorphismus und vier Umweltfaktoren. In einigen GWAS wurde der SNP (single nucleotide polymorphism) rs1006737 im CACNA1C Gen als ein Risikofaktor für die Entstehung einer Schizophrenie identifiziert (Green et al., 2010; Bigos and Mattay, 2010; Nyegaard et al., 2010; Ripke and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014). Das CACNA1C Gen trägt Informationen für einen Calciumkanal, der wie auch DAOA und NRG1 zu großen Teilen im Hippocampus lokalisiert ist (Bhat et al., 2012). Gegenstand dieser Arbeit ist das Risikoallel (A-Allel) rs1006737 im CACNA1C Gen und dessen Effekt auf die Schizotypie als Vulnerabilitätsmarker für eine Schizophrenieerkrankung. An Umweltfaktoren erwiesen sich Kindheitstraumata, der Urbanizitätsgrad der Städte in denen Personen geboren wurden oder aufwuchsen, Geburt in den Monaten Dezember bis März und ein hohes Alter des Vaters bei Zeugung als besonders stabile Risikofaktoren bisheriger Studien (van Os et al., 2008). Hier soll der Effekt dieser Faktoren auf die Schizotypie untersucht werden. Weiterhin sollen Gen-Umwelt-Interaktionen zwischen CACNA1C rs1006737 und den einzelnen Umweltfaktoren und deren gemeinsamer Einfluss auf schizotype Merkmale bei gesunden Probanden betrachtet werden. Durch die Erforschung präklinischer Merkmale der Schizophrenie soll ein frühzeitiges Erkennen und Eingreifen in den Krankheitsprozess ermöglicht werden, um vor allem die psychische Gesundheit zu erhalten, den gesellschaftlichen und volkswirtschaftlichen Schaden zu mindern und Grundlagen für neue therapeutische und präventive Maßnahmen zu legen.

1.2 Schizophrenie und Schizotypie

1.2.1 Epidemiologie der Schizophrenie

Die Prävalenz der Schizophrenie beträgt 4,6 pro 1000 Einwohner und die Inzidenz 15,2 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr (Saha et al., 2005; McGrath et al., 2004). Männer erkranken im Durchschnitt etwas häufiger und früher als Frauen an einer Schizophrenie (Häfner et al., 1992). Das Verhältnis der Inzidenzrate von Männer und Frauen liegt bei 1,4 (McGrath et al., 2004). Die Ersterkrankung bei Männern liegt zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr, bei Frauen hingegen fast zehn Jahr später zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr (Jablensky et al., 1992). Schizophrenie geht mit einer erhöhten Mortalitätsrate von 21/1000 für Männer und von 15/1000 für Frauen einher, was auf die erhöhte Suizidalität zurückzuführen ist (Jablensky, 1995). Lange Zeit wurde angenommen, dass die Schizophrenie unabhängig von kulturellen, klimatischen, physikalischen und industriellen Faktoren in allen Ländern mit gleicher Häufigkeit vorkommt (Jablensky et al., 1992). Neuere Studien zeigen jedoch, dass Menschen mit Migrationshintergrund und solche, die in der Stadt

leben häufiger an einer Schizophrenie erkranken (van Os et al., 2008). In Langzeitstudien konnte ebenfalls beobachtet werden, dass der Krankheitsverlauf in Entwicklungsländern günstiger ist als in entwickelten Ländern (Jablensky, 2000).

1.2.2 Ätiopathogenese

Bei der Ätiologie der Schizophrenie ist von einer multifaktoriellen Genese auszugehen (van Os et al., 2008). Sowohl genetische Faktoren, wie auch Umwelteinflüsse sind hieran beteiligt und interagieren miteinander (van Os et al., 2008). Die Erbllichkeit des Erkrankungsrisiko für Schizophrenie beträgt zwischen 50% und 81% (Schlosser et al., 2012; Sullivan et al., 2003). Somit ist das Erkrankungsrisiko bei Verwandten von an Schizophrenie erkrankten Person am höchsten und steigt mit dem biologischen Verwandtheitsgrad. Für monozygote Zwillinge, die annähernd 100% ihrer Gene teilen, liegt das Risiko für den Zwilling an einer Schizophrenie zu erkranken bei rund 50%. Für dizygote Zwillinge, die rund 50% ihrer Gene teilen, liegt das Risiko bei lediglich 4,1% (Cardno and Gottesman, 2000). Die genetische Vulnerabilität ist Ursache multipler Gene mit additiven Effekten (Read et al., 2005). Mittels GWAS konnten zahlreiche Gene, die mit Schizophrenie assoziiert sind, identifiziert werden. Zu ihnen zählen unter anderem DAOA (D-Amino Acid Oxidase Activator), DISC1 (disrupted in schizophrenia 1), NRG1 (Neuregulin 1) DTNBP1 (Dystrobrevin Binding Protein 1) (Burton et al., 2007), SNPs im MHC auf Chromosom 6p, MYO18B (Myosin) und ZNF804A (Zinkfinger) (Purcell et al., 2009). In molekulargenetischen Studien konnte ebenfalls eine Assoziation des CACNA1C Gens bzw. dem SNP rs1006737 und Schizophrenie hergestellt werden (Green et al., 2010; Bigos and Mattay, 2010; Nyegaard et al., 2010). Das CACNA1C Gen kodiert für einen Calciumkanal der u.a. im ZNS exprimiert wird, und zählt ebenfalls zu den Kandidatengenen für die Bipolare Störung und Depression (Ferreira et al., 2008; Sklar et al., 2008; Casamassima et al., 2009; Shi et al., 2011).

Neben den genetischen Faktoren sind auch Umwelteinflüsse an der Genese der Schizophrenie beteiligt. Das Ausmaß, in welchem Umweltfaktoren an der Genese einer Schizophrenie beteiligt sind, geht zum Teil stark auseinander. Die Metaanalyse von Sullivan ergab einen Beitrag der Umwelteinflüsse von 11% (Sullivan et al., 2003), die von Schlosser hingegen einen Beitrag der Umweltfaktoren von 50% (Schlosser et al., 2012). Ergebnisse von Zwillingsstudien zeigen, dass die ursächlichen Umweltfaktoren vermutlich schon früh im Leben der Betroffenen zu suchen sind (Sullivan et al., 2003). In Utero sind diese Umweltfaktoren bei Zwillingen noch sehr ähnlich und divergieren zunehmend über die postnatale Lebensphase, Kindheit, Pubertät und das Erwachsenenalter auseinander. Eine Reihe von Umweltrisikofaktoren, die das Erkrankungsri-

siko für eine Schizophrenie steigern, konnten in den vergangenen Jahren identifiziert werden. Zu diesen Umweltrisikofaktoren gehören: Urbanizität (Mortensen et al., 1999; Lederbogen et al., 2011), hohes Alter des Vaters bei Zeugung (Malaspina et al., 2001; Sipos et al., 2004; Miller et al., 2011), Geburt in Wintermonaten (Mortensen et al., 1999; Disanto et al., 2012), Kindheits-traumata (Uçok and Bikmaz, 2007), Stress, früher und exzessiver Cannabisgebrauch, Migrationshintergrund, ungesundes Familienklima (High expressed emotions) und Geburtskomplikationen, wie fetale Hypoxie, Infektion der Mutter und Mangelernährung während der Schwangerschaft (van Os et al., 2008, 2010; Schlosser et al., 2012). Neben diesen Risikofaktoren ist es bislang nicht gelungen Faktoren zu identifizieren die sich präventiv auf die Schizophrenie auswirken.

1.2.3 Symptomatik

Die Diagnose einer Schizophrenie wird anhand von Symptomen gestellt, die in den international etablierten Diagnosesystemen ICD-10 ² und DSM-V ³ zusammengefasst sind. Die ICD-10 Kriterien bestehen hierbei aus acht verschiedenen Symptomgruppen, die wie folgt aufgebaut sind 1.1:

- (1) Ich-Störung (Gedankeneingebung, Gedankenausbreitung, Gedankenentzug)
- (2) inhaltliche Denkstörung (Wahn, Zwangsgedanken, überwertige Ideen)
- (3) akustische Halluzinationen (nur kommentierende und dialogische Stimmen)
- (4) anhaltender, kulturell unangemessener bizarrer Wahn

- (5) anhaltende Halluzination jeder Sinnesmodalität
- (6) formale Denkstörung (Neologismen, Gedankenabreißen, Zerfahrenheit)
- (7) katatone Symptome (Haltungsstereotypen, Stupor, Mutismus, Negativismus)
- (8) negativ Symptome (Anhedonie, sozialer Rückzug)

Tabelle 1.1: Symptome der Schizophrenie nach ICD 10 (Dilling et al., 2005)

Die Diagnose einer Schizophrenie wird dann gestellt, wenn über den Verlauf eines Monats mindestens ein Symptom der Gruppen 1-4 oder zwei Symptome der Gruppen 5-8 bestehen.

Die Einteilung nach ICD-10 gründet sich auf verschiedene Systeme der Symptomerfassung. Ein Bestandteil ist unter anderem die heutzutage häufig verwendete Einteilung in negative und positive Symptome bzw. Minus- und Plus-symptome (Kay et al., 1987). Negative Symptome sind dabei Symptome, die im Vergleich zu gesunden Personen ein Fehlen von psychischen Eigenschaften ausdrücken (z.B. Anhedonie, sozialer Rückzug). Sie prägen vor allem das chronische Stadium der Schizophrenie. Die positiven Symptome hingegen kommen

² International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

³ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

vor allem in den akuten Phasen vor und sind Phänomene, die im Vergleich zur Psyche gesunder Personen hinzu kommen (z.B. Halluzination, Wahnideen). Weiter gründet sich die ICD-10 auf Symptomerfassungssysteme von Kurt Schneider (1887-1967) und Eugen Bleuler (1857-1939) (Berger, 2009). Kurt Schneider teilte die Symptome der Schizophrenie in Symptome ersten und zweiten Ranges ein, ähnlich wie heute noch in der ICD-10 (Berger, 2009). Die Symptome ersten Ranges machen die Diagnose einer Schizophrenie sehr wahrscheinlich. Zu ihnen gehören die Ich-Störungen, die akustischen Halluzinationen (z.B. dialogische oder kommentierende Stimmen und Gedankenlautwerden), die leibliche Beeinflussung und die Wahnwahrnehmungen. Die Symptome zweiten Ranges können, müssen aber nicht vorkommen. Zu ihnen gehören Halluzinationen auf anderen Sinnesebenen, sowie sonstige akustische Halluzinationen, Wahneinfälle, Ratlosigkeit, erlebte Gefühlsverarmung, Zönaesthesien und depressive Verstimmung.

Eugen Bleulers Einteilung der Schizophreniesymptome nimmt eine Kategorisierung in Grundsymptome und akzessorische Symptome vor (Berger, 2009). Zu den Grundsymptomen gehören neben einer Störung des subjektiven Erlebens der eigenen Persönlichkeit auch die „vier großen A's“, die Assoziationslockerung, die Affektstörungen, der Autismus und die Ambivalenz. Diesen stehen die akzessorischen Symptome gegenüber, zu denen die Sinnestäuschungen, die Wahnideen, die katatonen Symptome wie auch die Veränderungen in Sprache und Schrift (z.B. Neologismen) gehören.

1.2.4 Verlauf und Prognose

Dem eigentlichen Krankheitsbeginn geht in den meisten Fällen eine Prodromalphase von einigen Monaten bis Jahren voraus. Diese Phase ist durch eine Vielzahl von Symptomen geprägt: Zu ihnen gehören unter anderem Ruhelosigkeit, Schlafstörungen, Nervosität, Probleme am Arbeitsplatz und das Gefühl nicht verstanden zu werden (Berger, 2009). Anhand einer Reihe von Prädiktoren lassen sich der Verlauf und der Ausgang einer Schizophrenie abschätzen. Diese Prädiktoren sind in sechs Kategorien aufgeteilt. Zu ihnen zählen die soziodemographische und familienbezogene Hintergrundvariablen, prämorbidie Persönlichkeit und Funktionsfähigkeit auf psychosozialer Ebene (z.B. schizoide Persönlichkeit), Daten zu vorausgegangenen Krankheitsepisoden, Art des Beginns (abrupt oder schleichend) und das initiale klinische Bild (Berger, 2009). Der Krankheitsverlauf einer Schizophrenie wird in akute und chronische Phasen aufgeteilt und kann hierin sehr unterschiedlich sein. Die bekannteste Verlaufstypologie stammt von Bleuler (1972) (Berger, 2009). Er unterscheidet zwischen einfachen, wellenförmigen und anderen Verläufen. Die einfachen Verläufe beschreiben einen kontinuierlichen Übergang einer akuten

oder chronischen Schizophrenie in eine leichte bis schwer chronische Form. Wellenförmige Verläufe hingegen beschreiben einen Verlauf, der durch Phasen ausgeprägter und schwacher Symptompräsenz geprägt ist und zu leichten bis schweren chronischen Endzuständen führen kann. Er beinhaltet ebenfalls die Symptommfreiheit in wellenförmigen Verlauf. Nach ICD-10 werden folgende Klassifikationen des Verlaufs vorgenommen 1.2 :

F20.x0	kontinuierlich
F20.x1	episodisch, mit zunehmendem Residuum
F20.x2	episodisch, mit stabilem Residuum
F20.x3	episodisch remittierend
F20.x4	unvollständige Remission
F20.x5	vollständige Remission
F20.x8	sonstige Verlaufsformen
F20.x9	Verlauf unsicher, da Beobachtungszeitraum weniger als ein Jahr

Tabelle 1.2: Verlaufsformen der Schizophrenie nach ICD 10, (Dilling et al., 2005)

1.2.5 Persönlichkeitsmerkmal Schizotypie

Bei der Schizotypie handelt es sich um Persönlichkeitsmerkmale, die Symptomen der Schizophrenie ähneln und bis zu einem gewissen Grad und in milderer Ausprägung auch bei psychisch gesunden Personen vorkommen können (Kerns, 2006). Sie kann anhand eines Fragebogens, dem 'Schizotypal Personality Questionnaire' (SPQ), erfasst werden (Raine and Benishay, 1995). Hier werden Persönlichkeitsmerkmale auf den Ebenen kognitive-perzeptuelle Defizite, interpersonelle Defizite, Desorganisation erfasst (Raine and Benishay, 1995).

Seinen Ursprung hat der Begriff Schizotypie in den Arbeiten von Rado (1953) und Meehl (1962). Rado beschreibt mit Schizotypie den „schizophrenen Phänotyp“. Meehl entwickelt auf dieser Grundlage sein Modell zur Pathogenese der Schizophrenie, das „Schizotaxie-Schizotypie Modell“. Vollema beschreibt Meehls Modell wie folgt (Vollema and van den Bosch, 1995): Die Vulnerabilität für Schizophrenie sei durch einen neurophysiologischen Defekt verursacht, die Schizotaxie. Die Schizotaxie sei eine zwingende Voraussetzung, um später an einer Schizophrenie zu erkranken. Trotz Heranwachsen in einer gesunden Umgebung, entwickeln Personen mit einem Schizotaxiedefizit, schizotype Merkmale. Doch nur eine kleine Gruppe dieser schizotypen Persönlichkeiten entwickeln im weiteren Verlauf, aufgrund negativer Einflüsse, eine Schizophrenie. Meehl benennt als die vier Hauptaspekte der Schizotypie „kognitive Verzögerung“, „Anhedonie“, „sozialen Rückzug“ und „Ambivalenz“ (Venables and Rector, 2000). Vollema beschreibt die Schizotypie als ein multidimensionales Konstrukt mit drei und möglicherweise auch vier Ausprägungen (Vollema and

van den Bosch, 1995). Hierzu gehören positive Schizotypie, negative Schizotypie, Nonkonformität und evtl. auch soziale Angst oder kognitive Desorganisation. Die positive Schizotypie beschreibt dabei ungewöhnliche Wahrnehmungen und „magisches Denken“, die negative Schizotypie soziale und physische Anhedonie (Venables and Rector, 2000). Dies ähnelt der Einteilung der Symptomkomplexe der Schizophrenie in positiv und negativ Symptomatik.

Hinweise auf einen engen Zusammenhang von Schizotypie und Schizophrenie lieferten Studien wie die von Kendler und Miller. Kendler und Kollegen zeigten, dass Personen mit hohem Grad an Schizotypie vermehrt unter Verwandten ersten Grades von Schizophreniepatienten zu finden sind (Kendler et al., 1995). Miller und Kollegen zeigten in ihrer Longitudinalstudie an 212 Probanden, dass sich solche, die hohe schizotypie Werte erreichen, in einem subklinischen- oder Vorläuferstadium der Schizophrenie befinden und ein gering erhöhtes Risiko tragen im weiteren Verlauf an dieser zu erkranken (Miller et al., 2002). Hierbei bildet die Kombination aller Untergruppen der Schizotypie den besten Vorhersagewert. Sie weisen aber auch darauf hin, dass trotz allem isolierte schizotype Symptome kein sicheres Anzeichen für eine drohende Schizophrenie sind. Schizotype Merkmale und Schizophrenie können also als Punkte auf einem Kontinuum gesehen werden (Vollema and van den Bosch, 1995). Dies wird unterstützt durch die Ergebnisse von Linney und Kollegen, die zeigen konnten, dass Schizotypie von additiven genetischen Faktoren und einzelnen Umweltfaktoren beeinflusst wird, so wie es auch bei der Schizophrenie der Fall ist (Linney et al., 2003). Dies lässt vermuten, dass Schizotypie und Schizophrenie durch die selben Mechanismen beeinflusst werden und untermauert das Modell eines möglicherweise kontinuierlichen Übergangs (Linney et al., 2003). In einer gesunden Population kann die Schizotypie daher als Vulnerabilitätsmarker für das Schizophrenierisiko verwendet werden.

1.3 Das genetische Risiko durch CACNA1C rs1006737

1.3.1 Single-Nucleotide-Polymorphismus

Auf der Suche nach den genetischen Ursachen von psychischen Erkrankungen bedient man sich seit einigen Jahren genomweiten Assoziationsstudien (GWAS). Gesucht wird nach einem Zusammenhang zwischen bestimmten Merkmalen, meist Erkrankungen, und dem genetischen Erbgut. Hierzu wird das genetische Material zweier Gruppen verglichen, wobei nur bei einer Gruppe das zu untersuchende Merkmal vorliegt. Um das genetische Material zu vergleichen, werden sogenannte SNPs (Single-Nucleotide-Polymorphism, zu deutsch:

Einzelnukleotid-Polymorphismus) verwendet. Bei SNPs handelt es sich um den Austausch eines Basenpaares. Sie zählen zu den Polymorphismen. Polymorphismen sind Sequenzvariationen der DNA. Sie unterscheiden sich insofern von pathogenen Mutationen, dass sie viel häufiger vorkommen. Sie treten bei rund einem Drittel der Bevölkerung auf (Rutter et al., 2006). Die Krankheit die sie beeinflussen ist jedoch weitaus seltener, denn trotz genetischer Veränderung unterbinden sie keine vitalen Funktionen (Rutter et al., 2006). Sie können also die Erkrankungswahrscheinlichkeit für zahlreiche Krankheiten erhöhen, sind aber nicht deterministisch (Bhat et al., 2012). In zahlreichen genomweiten Assoziationsstudien und molekulargenetischen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten des A-Allel des SNP rs1006737 im CACNA1C Gen und den Erkrankungen Bipolare Störung, Schizophrenie und Depression festgestellt werden (Ferreira et al., 2008; Green et al., 2010; Sklar et al., 2008; Shi et al., 2011; Bigos and Mattay, 2010; Nyegaard et al., 2010; Ripke and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014). In dieser Arbeit soll rs1006737 im Bezug auf das Risiko einer Schizophrenieerkrankung untersucht werden.

1.3.2 CACNA1C rs1006737 und psychische Erkrankungen

Das CACNA1C Gen liegt auf dem kurzen Arm des Chromosoms 12p13.3 und umfasst rund 6.45 Mb des menschlichen Genoms (Bhat et al., 2012). CACNA1C besteht aus 50 Exons, auf denen die Informationen für einen $Ca_v1.2$ spannungsabhängigen L-Typ Calciumkanal gespeichert sind (Soldatov, 1994). Dieser Calciumkanal wird unter anderem im ZNS exprimiert (Casamassima et al., 2010). Der SNP rs1006737 liegt, zusammen mit anderen Polymorphismen, im Intron 3 des CACNA1C Gens und steht laut HAPMAP Daten im Linkage Disequilibrium (LD) mit fünf weiteren SNPs (Bhat et al., 2012; Nyegaard et al., 2010). Jede Person lässt sich in eine der folgenden Genotypgruppen einteilen:

- AA - Homozygot für das Risikoallel
- AG - Heterozygot für das Risikoallel
- GG - Homozygot für das Nicht-Risikoallel

Der genaue Mechanismus, wie CACNA1C rs1006737 das Erkrankungsrisiko für psychische Erkrankungen erhöht, ist noch unklar. Da der SNP in einem Intron lokalisiert ist, ist eine direkte Auswirkung auf die Funktion des Calciumkanals nicht zu erwarten (Bigos and Mattay, 2010). Vielmehr wird vermutet, dass die Lage im Intron Einfluss auf die Regulierung der Expression des Calciumkanals hat (Bigos and Mattay, 2010). Diese Vermutung wird durch die Ergebnisse von Rutter und Kollegen unterstützt. Diese konnten zeigen, dass Information von

Introns eine wichtige Rolle bei der Transkription spielen. So wird davon ausgegangen, dass genau diese Nicht-Protein-kodierenden Genabschnitte an der Vulnerabilität für psychische Erkrankungen beteiligt sind (Rutter et al., 2006). Zwillingsstudien zu Bipolarer Störung zeigen, dass diese Erkrankungen die höchsten Erblichkeit besitzt (Barnett and Smoller, 2009). Sie beträgt rund 85% (McGuffin et al., 2003). In genomweiten Assoziationsstudien zeigt CACNA1C rs1006737 das stärkste und konsistenteste Signal in Assoziation mit Bipolare Störung (Ferreira et al., 2008; Green et al., 2012; Sklar et al., 2008). Neben CACNA1C gibt es jedoch noch eine Reihe andere Gene, die an der Entstehung einer Bipolaren Störung beteiligt sind und kleine, aber additive Effekte haben (Barnett and Smoller, 2009; Owen et al., 2007). Die Bipolare Störung lässt sich als heterogenes Krankheitsbild beschreiben, mit Symptomausprägung die sowohl der einer Schizophrenie, als auch einer Depression ähneln können (Smoller and Finn, 2003). Die Erblichkeit des Erkrankungsrisiko für Schizophrenie beträgt zwischen 50% bis zu 81% (Schlosser et al., 2012; Sullivan et al., 2003). Diese genetische Vulnerabilität ist Ursache multipler Gene (Read et al., 2005). Als eines dieser Gene konnte auch hier das CACNA1C Gen bzw. der SNP rs1006737 identifiziert werden (Green et al., 2010; Bigos and Mattay, 2010; Nyegaard et al., 2010). Roussos und Kollegen konnten zeigen, dass der SNP rs1006737 im CACNA1C Gen mit paranoidem Denken und dem Risiko an einer schizotypen Persönlichkeitsstörung zu erkranken, assoziiert ist (Roussos et al., 2012). Für die Depression wird eine Erblichkeit von rund 37% angenommen (Sullivan, 2000), woraus sich ein großer Beitrag der Ätiologie durch Umweltfaktoren ergibt (ca. 63%). Mehrere Studien konnten zeigen, dass der CACNA1C rs1006737 mit der Erkrankung an einer Depression assoziiert ist (Green et al., 2010; Shi et al., 2011; Casamassima et al., 2010). Die Allelverteilung von CACNA1C rs1006737 ist über alle drei Störungsbilder gleich, sodass eine Überschneidung in der genetischen Vulnerabilität vermutet wird (Green et al., 2010), (Burton et al., 2007), (Liu et al., 2011), (Lee et al., 2012). Hinzu kommt die Beobachtung einer Heterogenität in der klinischen Präsentation von Patienten mit Bipolarer Störung, Depression und Schizophrenie und einem Überlappen von Symptomen, die ebenfalls einen gemeinsamen genetischen Hintergrund vermuten lässt (Lee et al., 2012; Barrett and Tsien, 2008; Bhat et al., 2012). Dies zeigt sich in der oben beschriebenen Symptomvariation der Bioplaren Störung. Zu einem Überlappen der Symptome kommt es bei der Bipolaren Störung und der Depression. Bei beiden Erkrankungen gehören depressive Episoden zu den Hauptsymptomen, wobei bei der Bipolaren Störung noch manische (Bipolar 1) und hypomanische (Bipolar 2) Episoden hinzu kommen (Liu et al., 2011). Psychotische Symptome wiederum kommen sowohl bei der Bipolaren Störung wie auch der Schizophrenie vor und lassen vermuten, dass diese nur eine klinische Manifestation eines gemeinsamen ge-

netischen Hintergrundes sind (Craddock et al., 2009).

Zwischen dem sich überschneidenden Genotyp und sich ähnelndem Phänotypen liegen biologische Mechanismen, die diese miteinander verknüpfen. Diese biologischen Mechanismen beeinflussen wiederum neuronale Schaltkreise, die das Verbindungsglied zu den am Ende stehenden Erkrankungen mit Symptomen bildet (Bhat et al., 2012). Die Arbeitsgruppe um Nyegaard vermutet, dass es durch die Veränderung im CACNA1C Gen zu einer gestörten Funktion des Calciumkanals kommt und psychischen Störungen, die mit CACNA1C assoziiert sind, somit teilweise eine Kanalopathie zugrunde liegt (Nyegaard et al., 2010). Sowohl Veränderungen im Calciumkanal (Moosmang et al., 2005), wie auch das Vorliegen des SNP rs1006737 (Erk and Meyer-Lindenberg, 2010; Dietsche et al., 2014; Krug et al., 2014; Paulus et al., 2014) führen zu Veränderungen im Hippocampus und damit verbundenen Gedächtnisstörungen und Veränderungen in Lernprozessen. Es ist bekannt, dass sowohl die Bipolare Störung (Erk and Meyer-Lindenberg, 2010), wie auch die Schizophrenie und Depression (Small et al., 2011) mit Hippocampusdysfunktionen einhergehen. Erk vermutet, dass diese hippocampalen Gedächtnisstörungen zu Stressvulnerabilität führen, die wiederum die hippocampale Integrität beeinflusst (Erk and Meyer-Lindenberg, 2010).

Eine Sonderstellung der psychiatrischen Erkrankung in Assoziation mit CACNA1C bildet das Timothy Syndrom. Es handelt sich hierbei um eine autosomal dominant vererbte Multisystemstörung mit autistischen Merkmalen, kognitiven Einschränkungen, angeborenem Herzfehler, Arrhythmie, Immundefizienz, vorübergehende Hypoglykämien und Syndaktylie (Splawski et al., 2004; Depil et al., 2011). Ursache ist eine funktionelle Mutation im CACNA1C Gen (Splawski et al., 2004). Es handelt sich um eine de novo Mutation im Exon 8A, die rund 23% $\text{Ca}_v1.2$ der Myokardzellen und Neuronen im Gehirn umfasst (Splawski et al., 2004). Die Mutation führt dazu, dass die spannungsabhängige Inaktivierung des Calciumkanals herabgesetzt wird und es zu einer pathologischen Ca^{2+} Überladung der Myokardzellen und Neuronen kommt (Splawski et al., 2004). Die Durchschnittliche Lebenserwartung liegt bei rund 2,5 Jahren. Die Ursache hierfür sind meist letale Arrhythmien (Splawski et al., 2004).

1.3.3 Auswirkungen von CACNA1C rs1006737 auf Gehirnfunktion und -struktur

Das Wissen um den positive Zusammenhang zwischen CACNA1C rs1006737 und psychischen Erkrankungen wie Schizophrenie (Bigos and Mattay, 2010; Nyegaard et al., 2010; Ripke and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014), Depression (Shi et al., 2011; Casamassima et al., 2010) und Bipolare Störung (Ferreira et al., 2008; Sklar et al., 2008) hat

die Frage aufgeworfen, wie diese genetische Veränderung mit den o.g. psychischen Erkrankungen im Zusammenhang steht. Auf der Suche nach möglichen Mechanismen stieß man auf sowohl funktionelle als auch strukturelle Veränderungen im Gehirn, die durch Vorhandensein des Risikoallels hervorgerufen werden (Backes et al., 2014; Krug et al., 2014; Dietsche et al., 2014). Bei Erk und Kollegen (Erk and Meyer-Lindenberg, 2010) fielen erhöhte psychopathologische Werte bei Risikoallelträgern auf. Sie erreichten höhere Werte für Depressivität, Ängstlichkeit, zwanghafte Gedanken, Einfühlungsvermögen und Neurotizismus. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass CACNA1C die Anfälligkeit für psychische Erkrankung erhöht. Häufig wird deswegen auch von CACNA1C als Vulnerabilitätsgen gesprochen. Unterstützt wird diese Vermutung durch Ergebnisse einer weiteren Studie, in der Risikoträger niedrigere Werte für Extraversion und höhere Werte für Konfliktvermeidung, Ängstlichkeit und paranoides Denken erzielten (Roussos et al., 2011). Zudem konnte in verschiedenen fMRT Studien ein Einfluss von CACNA1C rs1006737 auf die Funktion von neuronalen Netzwerken gezeigt werden (Paulus et al., 2014). Risikoallelträger zeigten im Vergleich zu Nicht-Risikoallelträgern erhöhte Aktivität bei der Verarbeitung von Emotionen in Hippocampus und Amygdala (Bigos and Mattay, 2010; Wessa et al., 2010; Jogia et al., 2011) und erhöhte Aktivität in der Amygdala als Antwort auf Belohnung (Wessa et al., 2010). Widersprüchlich hingegen sind Ergebnisse von Strohmaier und Kollegen (Strohmaier et al., 2012), die für Frauen eine erniedrigte emotionale Labilität und erhöhte Belastbarkeit feststellten und CACNA1C folglich als protektiven Faktor für psychische Erkrankungen bewerteten.

Ein besonders großer Einfluss von CACNA1C wurde im Bereich der Neuropsychologie beobachtet. Gesunde Träger wiesen Defizite in der semantischen, jedoch nicht lexikalen, Sprachflüssigkeit auf (Krug et al., 2010). Weiterhin fielen eine herabgesetzte Aufmerksamkeit in den Bereichen Alarmbereitschaft und Orientierung, mit niedriger Aktivität in den entsprechenden Gehirnarealen, auf (Thimm et al., 2011). Interessant ist, dass für diese Areale und Funktionen bereits eine Beteiligung an der Pathologie von neuropsychologischen Erkrankungen gezeigt werden konnte (Thimm et al., 2011). Für Personen, die bereits an einer Schizophrenie oder Bipolaren Störung erkrankt sind und das Risikoallel tragen, konnten die Arbeitsgruppe um Hori (Hori et al., 2012) und Arts (Arts et al., 2012) zeigen, dass CACNA1C die Leistung der Verarbeitungsgeschwindigkeit und des logischen Gedächtnisses herabsetzt. Auch andere Arbeitsgruppen konnten Auswirkungen von CACNA1C rs1006737 auf die Gedächtnisleistung feststellen. Im Knock-out Maus Modell von Moosmang (Moosmang et al., 2005) konnte eine starke Beeinträchtigung des räumlichen Gedächtnisses beobachtet werden. Ergänzend dazu fanden Erk und Kollegen erniedrigte Aktivität in neuronalen Netzwerken, u.a. Hippocampus und ACC (anterior cingulate

cortex), während der Nutzung des episodischen Gedächtnisses und herabgesetzte Konnektivität der rechten und linken hippocampalen Region (Erk and Meyer-Lindenberg, 2010). Auch die Arbeit von Krug und Kollegen zeigt einen Einfluss von CACNA1C rs1006737 auf die hippocampale Funktion während der Nutzung des episodischen Gedächtnisses (Krug et al., 2014). Dass auch das Arbeitsgedächtnis von CACNA1C beeinflusst wird, zeigten Bigos und Kollegen (Bigos and Mattay, 2010): Sie stellten eine erhöhte Aktivität im Präfrontalhirn, während dem Gebrauch des Arbeitsgedächtnisses, fest.

Kempton und Kollegen fanden einen erhöhten Anteil an grauer Substanz bei Risikoallelträgern (Kempton et al., 2009) und werfen so die Frage der Beteiligung von CACNA1C an der Gehirnentwicklung auf. Unterstützt wird diese Hypothese durch die Erkenntnis, dass spannungsabhängige Calciumkanäle an der Gehirnentwicklung in der Embryogenese und im Erwachsenenalter beteiligt sind (Spitzer, 2006). Der genaue Mechanismus, wie CACNA1C diese Veränderungen hervorruft, bleibt unklar. Bigos und Kollegen fanden eine erhöhte Menge an CACNA1C mRNA in den Zellen von Risikoträgern und vermuten, dass diese Auswirkung auf Gehirnfunktionen hat.

1.3.4 Aufbau und Funktion des Ca_v1.2 spannungsabhängigen L-Typ Calciumkanals

Spannungsabhängige Calciumkanäle vermitteln als Antwort auf Membrandepolarisation den Eintritt von Calcium in die Zelle und steuern so intrazelluläre Prozesse. CACNA1C kodiert für die porenformende $\alpha 1c$ Untereinheit eines Ca_v1.2 spannungsabhängigen L-Typ Calciumkanals. Die älteste Klassifikation beruht auf der Eigenschaft, dass einige Calciumkanäle niedrige, andere hohe Schwellenwerte zur Depolarisation benötigen. Folglich unterteilt man sie in 'high-voltage-activated'(HVA) und 'low-voltage-activated'(LVA). Die HVA Calciumkanäle werden aufgrund ihres hohen Schwellenwertes und einer langsamen Erregungsrückbildung auch L-Typ ⁴ Calciumkanäle genannt. Die LVA bezeichnet man aufgrund ihres niedrigen Schwellenwertes und raschen Erregungsrückbildung auch als T-Typ Calciumkanäle ⁵. (Lacinová and Hofmann, 2005). Eine weitere Einteilung richtet sich nach den Untereinheiten, aus denen die Calciumkanäle aufgebaut sind und wurde von Ertel et al. (Ertel et al., 2000) eingeführt. Die $\alpha 1c$ Untereinheit für die auch CACNA1C kodiert und die die größte aller Untereinheiten ist, bildet die Grundlage für diese Nomenklatur. Die Hauptfunktionen wie Spannungssensor, Ionenselektivität und pharmakologische Sensitivität werden von ihr vermittelt (Bhat et al., 2012). In diese Nomenklatur fließen mit ein: Ca=als chemisches Symbol für Calcium, v=voltage,

⁴ L=large, long-lasting - zu deutsch: groß, lang-andauernd

⁵ T=tiny, transient - zu deutsch: klein, kurzlebig

bezeichnet die Spannungsabhängigkeit, die drei Familien der $\alpha 1c$ Untereinheit mit den Ziffern 1, 2 und 3 und die numerische Reihenfolge der Entdeckung der $\alpha 1c$ Untereinheit.

Der $Ca_v1.2$ spannungsabhängigen L-Typ Calciumkanals besteht aus drei Untereinheiten: den Transmembranen $\alpha 1c$ Einheit und $\alpha 2d$ Einheit, eine intrazelluläre β Einheit und Calmodulin (Dolphin, 2009). Die porenformende $\alpha 1c$ Untereinheit für die CACNA1C kodiert besteht ihrerseits aus vier homologen Domänen (I-IV), die jeweils aus sechs transmembranen Segmenten (S1-S6) bestehen (Tanabe et al., 1987). Er kommt vor allem in Herz, glatten Muskelzellen von Blutgefäßen und Darm wie auch im Zentralen Nervensystem (ZNS) vor (Casamassima et al., 2010). Die Lage der $Ca_v1.2$ in den Neuronen des ZNS ist überwiegend postsynaptisch in den Dendriten und über das gesamte dendritische Geflecht verteilt (Leitch et al., 2009), wobei sich die meisten $Ca_v1.2$ im Hippocampus und Thalamus befinden (Bhat et al., 2012). Durch Depolarisation ändert die $\alpha 1c$ Untereinheit ihre Konfiguration. Es kommt zum Calciumeinstrom in die Zelle und über nachgeschaltete Prozesse zur Transkription von Genen. $Ca_v1.2$ ist somit direkt an der Regulation der Transkription beteiligt und spielt eine wichtige Rolle bei auf die Transkription folgenden Funktionen wie dendritische Entwicklung, Überleben von Neuronen, synaptischer Plastizität, Gedächtnis, Lernen und Verhalten (Bhat et al., 2012). Durch den Einsatz von Knock-out Maus Modellen und L-Type Calciumkanal Agonisten und Antagonisten konnten einige dieser Funktionen genauer untersucht werden (Moosmang et al., 2005). So entdeckte man, dass L-Typ Calciumkanäle an Funktionen des Mesolimbischen-Systems, dem Belohnungssystem, beteiligt sind (Bhat et al., 2012). Zum Mesolimbischen System gehören das ventrale Tegmentum, der Nucleus accumbens, Hippocampus, Medioprefrontaler Kortex und die Amygdala (Bhat et al., 2012). Veränderungen im Hippocampus wurden auch bei an Schizophrenie erkrankten Personen gefunden und können zu emotionaler Instabilität und hippocampalen Gedächtnisproblemen führen (Small et al., 2011; Bhat et al., 2012; Krug et al., 2014).

1.4 Umweltrisikofaktoren

Dass auch Umweltfaktoren maßgeblich an der Entstehung einer Schizophrenie beteiligt sind, konnte anhand von Zwillings- und Adoptionsstudien gezeigt werden. Dabei fiel zum einen auf, dass neben den genetischen Faktoren auch die Umweltfaktoren einen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko haben. Zum anderen zeigte sich eine Heterogenität in der Antwort auf Umweltfaktoren (Caspi and Moffitt, 2006; van Os et al., 2008). Rutter und Kollegen beschreiben vier grundlegende Erkenntnisse aus den letzten Forschungsjahren bezüglich Um-

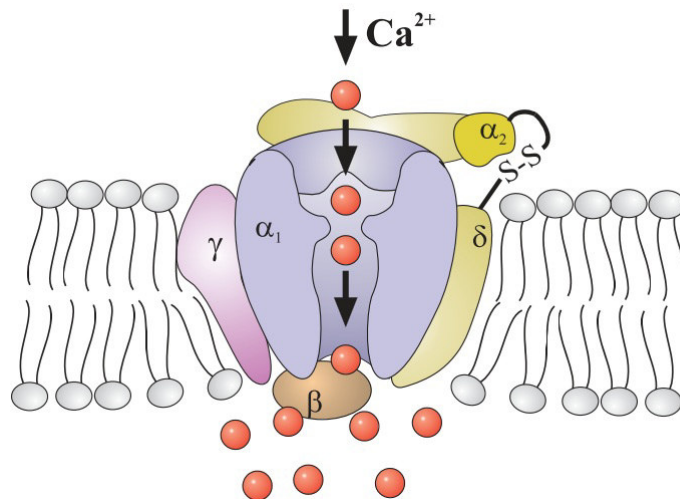


Abbildung 1.1: **Schematische Darstellung eines spannungsabhängigen Calciumkanals.**
Das CACNA1C Gen kodiert für die porenformende α_{1c} Untereinheit. (Lacinová and Hofmann, 2005)

weltfaktoren (Rutter, 2005).

1. Umweltfaktoren wirken auch schon in 'normalen' Bereichen und nicht erst dann, wenn sie in Extremformen vorkommen, wobei die Effekte von extremen Umweltfaktoren natürlich größer sind.
2. Umweltfaktoren beeinflussen Personen nicht nur in der frühen Kindheit, sondern auch noch in der späteren Kindheit und im Erwachsenenalter (Duyme et al., 1999; Laub et al., 1998).
3. Das durch Umweltfaktoren vermittelte Risiko umfasst die pränatale Phase, z.B. durch Alkoholgebrauch der Mutter oder Infektionen in der Schwangerschaft, aber auch die postnatale Phase durch z.B. frühen, exzessiven Cannabisgebrauch oder Schädelhirntraumata.
4. Es besteht eine Heterogenität in den individuellen Antwort auf Umweltfaktoren.

Der Frage nach dem Mechanismus, durch den Umweltfaktoren das Erkrankungsrisiko für psychische Erkrankungen erhöhen, muss noch nachgegangen werden. Ein möglicher biologischer Wirkmechanismus der Umwelteinflüsse stellt die Hemmung der Stresssignale dar. Durch ausgesetzt sein gegenüber Umweltrisikofaktoren in der frühen und vulnerablen Lebensphase kann es zu einer Hemmung der Stresssignale und einer damit verbundenen verminderten neuronalen Antwort kommen. Die Folge sind Symptome einer tiefgreifenden präfrontalen Dysfunktion. Dies stellt eine direkte Verbindung zwischen den Umweltfaktoren und den kognitiven Defiziten, die bei psychotischen Syndromen beobachtet werden, dar (van Os et al., 2010).

Folgende Hypothesen über den Wirkmechanismus müssen laut Van Os (van Os et al., 2008) noch genauer untersucht werden: Der Effekt von Umweltfaktoren auf

1. die Entwicklung von Netzwerken des Gehirns und ihre Funktionsweise im Erwachsenenalter,
2. Neuroendokrine- und Neurotransmitterfunktion,
3. Muster von zwischenmenschlichem Verhalten, die das Risiko für spätere Psychopathologie erhöhen,
4. affektive und kognitive Prozesse.

Bisher konnten schon eine Reihe von Umweltfaktoren mit dem Erkrankungsrisiko für Schizophrenie in Zusammenhang gebracht werden.

Hier zeigten sich folgende Umweltfaktoren als besondere Risikofaktoren: hohes Alter des Vaters bei der Zeugung, Geburtskomplikationen (besonders Hypoxie), früher und exzessiver Cannabisgebrauch, Urbanizität, Migrationshintergrund und Trauma (van Os et al., 2008). Die Schwierigkeit besteht oft darin, diese Umweltfaktoren retrospektiv zu messen (van Os et al., 2008).

1.4.1 Kindheitstrauma

Eine Vielzahl von Studien konnte zeigen, dass besonders traumatische Erfahrungen in der Kindheit einen bleibenden Einfluss auf die psychische Gesundheit haben (Spauwen et al., 2006a; Sugaya et al., 2012). Unter Kindheitstrauma werden im Allgemeinen die Erfahrungen und Umstände der Kinder in ihrem sozialen Umfeld verstanden. Hierbei werden die Grundbedürfnisse von Kindern entweder aktiv verletzt oder aber Handlungen, die zur Erfüllung dieser Grundbedürfnisse nötig sind, unterlassen. Konkret spricht man von körperlichem, emotionalem und sexuellem Missbrauch und von körperlicher und emotionaler Vernachlässigung. Zu der Altersspanne in der man von Kindheitstraumata spricht, findet man eine Vielzahl von Angaben. Landsford und Kollegen fanden heraus, dass Missbrauchserfahrungen in den ersten fünf Lebensjahren starke Auswirkung auf die psychische Gesundheit und Verhaltensstörung haben (Lansford et al., 2002). Sugaya und Kollegen zeigten, dass Mädchen häufiger von körperlicher Missbrauch betroffen sind als Jungen (Sugaya et al., 2012). Auch sind die psychischen Folgen für Mädchen größer (Lansford et al., 2002). Dass traumatische Erfahrungen in der Kindheit Auswirkungen auf die psychische Gesundheit haben, zeigt sich ebenfalls in der Studie von Sugaya und Kollegen, in der 84% der untersuchten Probanden mit positiven Angaben zu körperlichem Missbrauch im Laufe ihres Lebens eine psychische Erkrankung

entwickelten (Sugaya et al., 2012). Übereinstimmend dazu fand die Arbeitsgruppe um Bernstein die höchsten Traumawerte bei psychiatrischen Patienten und die niedrigsten Werte bei der gesunden Bevölkerung (Bernstein et al., 2003). Eine besondere Rolle scheinen körperlicher und sexueller Missbrauch zu spielen, da sie das Erkrankungsrisiko am meisten beeinflussen (Sugaya et al., 2012; Lansford et al., 2002; Copeland et al., 2007). Es sind also vor allem zwischenmenschliche Traumata, die die psychische Gesundheit langfristig negativ beeinflussen. Außerdem fielen bei Jugendlichen, die in der Kindheit körperlich misshandelt wurden, eine gesteigerte Aggressivität, Ängstlichkeit bzw. Depressivität, häufiges dissoziales und delinquentes Verhalten, sozialer Rückzug, soziale Probleme sowie Gedächtnisstörung auf (Lansford et al., 2002). Um nun den Umweltfaktor Kindheitstraumata zu erheben und zu untersuchen bietet sich der Einsatz von Fragebögen an. Der „Trauma History Questionnaire“ (THQ) erfasst erlebte Traumata auf den Skalen: Ereignisse, die mit Verbrechen in Verbindung stehen; Allgemeine Katastrophen und Traumata; körperliche und sexuelle Misshandlung; andere Erlebnisse.

1.4.2 Geburtssaison

Hinweise auf die Rolle der Geburtssaison als Risikofaktor von psychischen Erkrankungen liefern eine Reihe von klinischen Studien (Torrey et al., 1997; Davies et al., 2003). Besonders die Geburt in Winter- und Frühlingsmonaten konnten als Risikofaktoren für psychische Erkrankungen identifiziert werden. In der nördlichen Hemisphäre zeigte die Geburt in den Monaten Dezember bis März einen signifikanten Zusammenhang mit dem späteren Erkranken an einer Schizophrenie (Torrey et al., 1997; Mortensen et al., 1999; Pedersen, 2001; Davies et al., 2003). Aber auch das Erkrankungsrisiko für eine Bipolare Störung ist von der Geburtssaison abhängig. Ähnlich wie bei der Schizophrenie sind auch hier Winter- und Frühlingsmonate, besonders der Januar, Risikomonate (Torrey et al., 1997; Disanto et al., 2012). Neben der Schizophrenie und der Bipolaren Störung ist auch das Erkrankungsrisiko für eine Depression von der Geburtssaison beeinflusst. Jedoch liegt das erhöhte Risiko hier bei Personen, die in den Monaten März bis Mai geboren wurden (Torrey et al., 1997; Disanto et al., 2012). Es scheint, dass die Geburtssaison als Risikofaktor auf diese drei Erkrankungsbilder beschränkt bleibt (Torrey et al., 1997).

Wichtig zu betonen ist, dass das erhöhte Erkrankungsrisiko nicht ausschließlich an bestimmte Monate geknüpft ist, sondern sich eine saisonale Verteilung des Erkrankungsrisiko beobachten lässt (Disanto et al., 2012). Die verschiedenen Jahreszeiten beeinflussen Umweltfaktoren wie z.B. das Klima, Sonneneinstrahlung, Infektionen und Ernährung (Disanto et al., 2012), die wiederum als Risikofaktoren wirken und je nach Monat in ihrer Intensität schwanken.

Davies und Kollegen haben herausgefunden, dass der Breitengrad einen Einfluss auf die Effektstärke des Erkrankungsrisiko hat (Davies et al., 2003). So ist die Effektstärke niedriger in Ländern mit höherem Breitengrad, was wiederum vermuten lässt, dass typische klimatische Faktoren in diesen Breitengraden zu bestimmten Zeitpunkten zu Risikofaktoren werden. Unter anderem wird als Ursache eine perinatale virale Infektion vermutet, da diese besonders in den Wintermonaten ausgeprägt sind (Davies et al., 2003). Durch die Infektion kommt es dann in dieser frühen und vulnerablen Lebensphase des Neugeborenen zu neuronalen Schädigungen.

1.4.3 Urbanizität

Im Fokus der Forschung steht seit einigen Jahren die Urbanizität als Risikofaktor für eine Schizophrenie. Mehrfach konnte gezeigt werden, dass Aufwachsen in Städten mit hoher Einwohnerzahl das Erkrankungsrisiko für eine spätere Schizophrenieerkrankung erhöht (Mortensen et al., 1999; Pedersen and Mortensen, 2001; Krabbendam and van Os, 2005; Lederbogen et al., 2011; van Os et al., 2001). Dabei ist die Inzidenz für Schizophrenie in städtischen Gebieten doppelt so hoch wie in ländlichen Gebieten (Krabbendam and van Os, 2005). Besonders der Grad der Urbanizität der Städte, in denen Personen bis zum 15. Lebensjahr aufwuchsen, sind mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert (Pedersen and Mortensen, 2001). Dies kann durch Umzug in eine Stadt mit höherem Grad der Urbanizität erhöht und mit Umzug in eine Stadt mit geringerem Grad der Urbanizität erniedrigt werden (Pedersen and Mortensen, 2001). Weiterhin fand man heraus, dass das Erkrankungsrisiko steigt, je länger eine Person in Städten mit hoher Einwohnerzahl lebte (Pedersen and Mortensen, 2001). Es besteht also eine Dosis-Wirkung-Beziehung zwischen der Einwohnerzahl eines Ortes und dem Erkrankungsrisiko für Schizophrenie. In einigen Ländern trägt die Urbanizität 20-30% der Inzidenz für Schizophrenie bei, womit sie zu einem der wichtigsten Umweltfaktoren wird (van Os et al., 2008). Neben einem Anstieg der Psychosen an Orten mit hohem Urbanizitätsgrad, konnte auch ein Anstieg von Psychose-ähnlichen-Symptomen beobachtet werden (van Os et al., 2001).

Viele Ursachen werden zur Erklärung des Urbanizitätseffektes herangezogen, denn Einigkeit besteht darin, dass dieser nur ein Ausdruck von noch unbekannten Ursachen für eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit in der Stadt ist (van Os et al., 2008). Diskutiert wird neben physikalischen Ursachen wie Schadstoffbelastung und Verkehrslärm, vor allem die Rolle des sozialen Stress (Selten and Cantor-Graae, 2005; Haddad and Meyer-Lindenberg, 2012). Als Grund für sozialen Stress wird soziale Ablehnung oder sozialer Wettstreit angenommen, der an Orten mit hoher Einwohnerzahlen erhöht ist (Selten and

Cantor-Graae, 2005). Diese Hypothese konnte durch Ergebnisse von Studien unterstützt werden, die einen Zusammenhang zwischen Hirnaktivierungen in den für die Stressreaktion relevanten Arealen der Amygdala und dem ACC (anterior cingulate cortex) und Urbanizität herstellen konnten (Lederbogen et al., 2011; Haddad and Meyer-Lindenberg, 2012). Vermutet wird, dass soziale Stressoren aus der urbanen Umgebung einen Effekt auf die Gehirnentwicklung haben und zu einem nachhaltigem, sensibilisierendem Effekt in der Verarbeitung zukünftiger Stressoren führen, woraus erhöhte Wachsamkeit, Skepsis und Misstrauen gegenüber der Umwelt folgen (Haddad and Meyer-Lindenberg, 2012).

1.4.4 Alter des Vaters

In vielerlei Studien konnte ein fortgeschrittenes Alter des Vaters mit einem für dessen Kinder erhöhten Erkrankungsrisiko für Schizophrenie in Verbindung gebracht werden (Miller et al., 2011; Malaspina et al., 2001; Byrne et al., 2003; Sipos et al., 2004). Mit dem Alter des Vaters steigt also das Erkrankungsrisiko des Kindes, wobei bereits ab einem Alter des Vaters von 30 Jahren das Risiko zu steigen beginnt (Malaspina et al., 2001; Miller et al., 2011)⁶. In welchem Ausmaß das Risiko jedoch steigt, ist schwer zu ermitteln, da hierzu unterschiedliche Ergebnisse vorliegen. Miller und Kollegen fanden in ihrer Metaanalyse, dass, übertragen auf die Gesamtbevölkerung, das Risiko an einer Schizophrenie zu erkranken auf 10% für Kinder mit Vätern über 30 Jahre steigt (Miller et al., 2011). Malaspina und Kollegen beschreiben in den Ergebnissen ihrer Geburtskohortenstudie ein ca. 3-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko bei einem Alter des Vaters von 50 Jahren. 26,6% der Schizophreniefälle konnten sie auf ein fortgeschrittenes Alter der Väter zurückführen (Malaspina et al., 2001). Es gibt verschiedene Erklärungsansätze warum ausgerechnet das Alter des Vaters, und nicht das der Mutter, mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Schizophrenie einhergeht. Es wird vermutet, dass es mit zunehmendem Alter des Vaters zu de novo Mutationen der Spermatogonien kommt (Malaspina et al., 2001; Byrne et al., 2003). Diese Replikationsfehler akkumulieren dann mit steigendem Alter des Vaters in den Spermatogonien (Malaspina et al., 2001). Grund dafür ist die hohe Teilungsrate der Spermatogonien im Laufe des Lebens eines Mannes (Crow, 1997). Vor der Pubertät teilen sich die männlichen Spermatogonien bereits 36 mal. Danach sind es rund 23 Teilungen pro Jahr, was zu 200-770 Teilungen zwischen dem 20 und 45 Lebensjahr führt (Crow, 1997). Im Vergleich dazu teilt sich die weibliche Keimzelle nur rund 24 mal, wobei die letzte Teilung schon in der Fetalphase stattfindet (Crow, 1997).

⁶ In der Literatur wird hierbei teilweise vom Alter des Vaters bei Zeugung ausgegangen, teilweise wird der Zeitpunkt Alter des Vaters bei Zeugung oder Geburt nicht näher definiert.

Das vermehrte Auftreten von Schizophrenie bei Kindern ältere Väter aufgrund de novo Mutationen, erklärt vor allem die neuen oder sporadischen Fälle innerhalb Familien (Malaspina et al., 2001; Sipos et al., 2004; Kong et al., 2012). Ein anderer Erklärungsansatz ist der, dass Männer, die erst in höherem Alter Väter werden, ein Persönlichkeitsprofil aufweisen, dass mit Schizophrenie assoziiert ist (z.B. schizoide oder schizotype Eigenschaften) (Zammit, 2003; Byrne et al., 2003). Dieses Persönlichkeitsprofil erschwert die Partnersuche, wodurch die Männer erst später Väter werden. Weiterhin kann dieses Persönlichkeitsprofil sowohl durch Vererbung als auch die Erziehung auf das Kind übertragen werden (Zammit, 2003).

1.5 Gen-Umwelt-Interaktion

Nachdem man nun zahlreiche Gene, wie beispielsweise das CACNA1C Gen und auch Umweltrisikofaktoren wie Kindheitstraumata, Urbanizität, Geburtssaison und das hohe Alter des Vaters identifiziert hat, die an der Entstehung Schizophrenie beteiligt sind, ist in einem nächsten Schritt von Interesse welche Auswirkungen das Zusammenwirken dieser Risikofaktoren hat. Mit dem Modell der Gen-Umwelt-Interaktion soll dieses Zusammenwirken erklärt werden. Hierunter versteht man eine genetisch bedingte Anfälligkeit für bestimmte Umwelteinflüsse. Die Gen-Umwelt-Interaktion beschreibt den Effekt der Umwelt auf den Phänotyp, in Abhängigkeit vom Genotyp und geht dabei von einem synergistischen Ansatz aus, wobei eines das andere bedingt (Klein and Glaesmer, 2012; van Os et al., 2008).

Die Gen-Umwelt-Interaktion lässt sich in den Kontext des Vulnerabilitäts-Stress-Modells stellen. Das Vulnerabilitäts-Stress-Modell, oder auch Diathese-Stress-Modell, dient im Rahmen der Ätiopathogenese der Schizophrenie als ein möglicher Erklärungsansatz zu deren Entstehung. Hierbei beschreibt der Begriff Diathese eine Vulnerabilität, Disposition, Verletzlichkeit oder Verwundbarkeit (Stamm and Bühler, 2001). Vulnerabilität kann weitergehend definiert werden als „eine in der Person verankerte, genetische, biologische oder durch Geburtstrauma bedingte Disposition, Anfälligkeit oder Sensibilität“ (Stamm and Bühler, 2001) und beschreibt somit die genetische Prädisposition einer Person. Als Stressoren wirken dann Umweltrisikofaktoren, die aufgrund genetischer Veränderungen eine verstärkte Wirkung auf die Person ausüben.

Zubin und Kollegen beschrieben das Vulnerabilitätsmodell 1977 im Rahmen der Ätiopathogenese von schizophrenen Störungen wie folgt (Stamm and Bühler, 2001): Die Vulnerabilität gegenüber einer schizophrenen Erkrankung wird als Schwellensenkung des Individuums gegenüber Reizen verstanden. So werden Reize zu Stressoren. Hierbei kann es sich um exogene Faktoren wie sozia-

le Einflüsse, sogenannte „life events“, handeln oder aber auch um endogene Faktoren wie biochemische Veränderungen. Genetische Einflüsse werden von Zubin und Kollegen anerkannt, spielen aber eine untergeordnete Rolle. Durch Defizite in der Gegenregulation gegenüber den Stressoren kommt es dann zur Entwicklung von psychotischen Symptomen. Neben der Vulnerabilität und den Stressoren spielen Moderationsvariablen wie soziale Netzwerke und prämor-bide Persönlichkeit, eine bedeutende Rolle. Von ihnen hängt ab, ob es durch den Einfluss der Stressoren zur Auslösung einer schizophrenen Episode kommt oder nicht. Für die Schizophrenie ist das Vulnerabilitäts-Stress-Modell weiterhin relevant, da neue Ansätze in Therapie und Prävention ermöglicht werden. Vor diesem Hintergrund erscheint die Untersuchung unterschiedlicher Umweltfak-toren und genetischen Faktoren und deren Interaktion als unabdingbar für das bessere Verständnis der Pathogenese der Schizophrenie.

Untersucht man Gene unabhängig von Umwelteinflüssen, können wichtige Ef-fekte übersehen werden (van Os et al., 2008). Gen-Umwelt-Interaktion erlan-gen immer mehr Bedeutung in der Erforschung von Ursachen für psychische Erkrankungen. Aktuelle Ergebnisse für Gen-Umwelt-Interaktion in der Psychia-trie deuten darauf hin, dass Gene nur einen indirekten Einfluss auf psychische Erkrankungen haben, indem sie physiologische Prozesse beeinflussen und so-mit das Erkrankungsrisiko steigern oder senken können (van Os et al., 2008). Die Studie von Caspi ist ein Beispiel hierfür (Caspi et al., 2003). Sie beschäftigt sich mit der Frage, warum kritische Lebensereignisse bei manchen Personen zu Depression führen und bei anderen nicht. Untersucht wurde ein Polymor-phismus in der Promotorregion eines Serotonin Transporter (5-HTT) Gens. Die-ser Polymorphismus liegt als kurzes oder langes Allel vor. Personen können somit homozygot für das lange Allel, heterozygot oder homozygot für das kur-ze Allel sein. Die Ergebnisse von Caspi und Kollegen zeigten, dass für Personen die kritische Lebensereignisse in der Vergangenheit durchlebt haben und die heterozygot oder homozygot für das kurze Allel sind, eine größere Ausprägung von depressiven Symptomen, diagnostizierten Depressionen und Suizidalität haben, als Personen die homozygot für das lange Allel waren. Dieser Unter-schied zeigte sich mit zunehmender Anzahl an traumatischen Erlebnissen. Es scheint also eine Gen-Umwelt-Interaktion vorzuliegen, wobei die individuelle Reaktion auf den Umweltfaktor der kritischen Lebensereignisse von der Gene-tik abhängt.

Gen-Umwelt-Interaktionsstudien bieten viele Möglichkeiten und Potential, die andere Studiendesigns nicht bieten. Durch Gen-Umwelt-Interaktionsstudien können zugrundeliegende biologische Mechanismen entdeckt werden, die nur durch eine Interaktion der beiden Faktoren deutlich werden (Thomas, 2010). Weiterhin können neue Gene identifizieren werden, die ausschließlich in Inter-aktionen mit Umweltfaktoren Effekte aufweisen (van Os et al., 2008; Thomas,

2010). Auf diese Weise kann ein Teil der „fehlenden Erbllichkeit“ für Erkrankungen aufgeklärt werden. Durch Gen-Umwelt-Interaktionsstudien werden neben neuen Genen auch Umweltfaktoren identifiziert, die beispielsweise nur Randgruppen von genetisch vulnerablen Personen betreffen können. Rauchen in der Schwangerschaft führt z.B. nur bei Kindern mit dem GSTM1 Null Genotyp zu späteren Asthmaerkrankungen (Thomas, 2010). Schließlich tragen Gen-Umwelt-Interaktionsstudien durch ihren Beitrag zum besseren Verständnis von Erkrankungsursachen auch dazu bei, die bestmöglichen Behandlungen zu wählen und Behandlungserfolge zu steigern (Thomas, 2010).

1.6 Fragestellung

In genomweiten Assoziationsstudien wurde das A-Allel des SNP rs1006737 im CACNA1C Gen als Risikogen für die Schizophrenie identifiziert (Green et al., 2010; Bigos and Mattay, 2010; Nyegaard et al., 2010). In weiteren Studien wurden Kindheitstraumata, Urbanizität, Geburtssaison und ein hohes Alter des Vaters als Umweltrisikofaktoren für die Entstehung der Schizophrenie entdeckt (Uçok and Bıkmaz, 2007; Pedersen and Mortensen, 2001; Disanto et al., 2012; Malaspina et al., 2001). Bei den Kindheitstraumata sind es vor allem zwischenmenschliche Traumata die die psychische Gesundheit negativ beeinflussen (Sugaya et al., 2012; Lansford et al., 2002; Copeland et al., 2007). Diese lassen sich anhand eines Fragebogens, dem „Trauma History Questionnaire“ (THQ), erfassen. Der Urbanizitätsgrad der Städte in denen Personen aufwachsen beeinflusst das Erkrankungsrisiko für eine spätere Schizophrenie (Mortensen et al., 1999). Je mehr Einwohner eine Stadt hat, desto höher ist das Risiko an einer Schizophrenie zu erkranken (Pedersen and Mortensen, 2001). Für die Geburtssaison konnte die Geburt in Winter- und Frühlingsmonaten bzw. in den Monaten Dezember bis März als Risikofaktor ermittelt werden (Pedersen, 2001; Davies et al., 2003). Bereits ab einem Alter des Vaters von 30 Jahren beginnt für das Kind das Erkrankungsrisiko für eine Schizophrenie zu steigen (Malaspina et al., 2001; Miller et al., 2011). Anhand des Persönlichkeitsmerkmals Schizotypie kann dieses Erkrankungsrisiko ermittelt werden (Miller et al., 2002). Sie kann bei gesunden Probanden als Vulnerabilitätsmarker für eine Schizophrenieerkrankung verwendet werden (Kendler et al., 1995). Gemessen werden kann die Schizotypie anhand eines Fragebogens, dem 'Schizotypal Personality Questionnaire' (SPQ).

Ziel dieser Arbeit ist es, zunächst den Einfluss des genetischen Risikovariante CACNA1C rs1006737 (A-Allel) auf die Schizotypie bei gesunden Probanden zu untersuchen. Des Weiteren soll festgestellt werden, welchen Einfluss jeder einzelne Umweltfaktor auf die Schizotypie hat. Anschließend soll eine

Gen-Umwelt-Interaktionen zwischen der Risikovariante CACNA1C rs1006737 (A-Allel) und je einem der vier Umweltrisikofaktoren für Schizophrenie Kindheitstraumata, Urbanizität, Geburtssaison und hohes Alter des Vaters untersucht werden. Von Interesse ist hier, welchen Effekt das gemeinsame Vorliegen von Risikofaktoren auf die Schizotypie hat und inwiefern sich dieser von dem Effekt einzelner Risikofaktoren unterscheidet.

Hypothese für den Haupteffekt des Gens:

- Probanden der Risikogruppe AA/AG erzielen höhere Werte auf der Skala Schizotypie, als Probanden mit dem GG Genotyp.

Hypothesen für den Haupteffekte der Umweltfaktoren:

- Probanden die im THQ angeben, traumatische Erfahrungen in der Kindheit gemacht zu haben, erzielen höhere Werte in Schizotypie als Probanden die keine traumatischen Erfahrung in der Kindheit gemacht haben.
- Probanden die in großen Städten aufgewachsen sind, erzielen höhere Werte in Schizotypie als Probanden die in kleinen Städten aufgewachsen sind.
- Probanden die in den Monaten Dezember bis März geboren wurden, erzielen höhere Werte in Schizotypie als Probanden die in den Monaten April-November geboren wurden.
- Probanden, deren Väter über 31 Jahre bei Zeugung waren, erzielen höhere Werte in Schizotypie als Probanden, deren Väter bei Zeugung jünger als 31 Jahre waren.

Hypothesen für die Gen-Umwelt-Interaktionen:

- Probanden der Risikogruppen AA/AG und mit traumatischen Erfahrungen, d.h. höhere Werte im THQ, erzielen höhere Werte in Schizotypie als Probanden mit GG Genotyp und keinen traumatischen Erfahrungen in der Kindheit.
- Probanden der Risikogruppen AA/AG, die in großen Städten aufgewachsen sind, erzielen höhere Werte in Schizotypie als Probanden mit GG Genotyp die in kleinen Städten aufgewachsen sind.
- Probanden der Risikogruppen AA/AG und Geburt in den Risikomonaten Dezember bis März, erzielen höhere Werte in Schizotypie als Probanden mit GG Genotyp und Geburt in den Monaten April-November.
- Probanden der Risikogruppen AA/AG mit Vätern, die über 30 Jahre bei Geburt waren, erzielen höhere Werte in Schizotypie als Probanden mit GG Genotyp und Vätern, die bei Geburt 30 Jahre und jünger waren.

2 Methodik

2.1 Datenerhebung

2.1.1 Rahmenbedingungen

Die Datenerhebung fand im Rahmen der Studie zum Thema „Cultural Neuroscience: Neurale Prozesse, soziale Interaktion und gesellschaftliche Konflikte (Kernprojekt)“ statt, die von der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Philipps-Universität Marburg und Gießen, Standort Marburg unter der Leitung von Prof. Dr. Tilo Kircher und Prof. Dr. Ulrich Wagner, Fachbereich Psychologie der Philipps-Universität Marburg, durchgeführt wurde. Unter „Cultural Neuroscience“ versteht man in der Naturwissenschaft die Nicht-genetische Weitergabe von Erkenntnissen und Verhaltensmustern. Hierzu zählen z.B. Traditionen, Sprache und Identität. „Cultural Neuroscience“ kann definiert werden als integrativer Wissenschaftsbereich, in dem bildgebende Verfahren (sMRI, fMRI, PET), ereigniskorrelierte Potentiale (EKP), Molekularbiologie, Genotypisierung und behaviorale Paradigmen kombiniert werden, um kulturelle Universalismen bzw. kulturelle Diversität kognitiver, emotionaler und sozialer Prozesse auf genetischer, neuraler und auf Verhaltensebene zu untersuchen.“¹. Das Projekt hat keinen Auftraggeber, wird jedoch durch das LOEWE Forschungsprogramm gefördert. Das Projekt wurde der Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg vorgelegt und erhielt am 04.08.2010 ein positives Ethikvotum.

Die Rekrutierung der Probanden wurde ausschließlich in Marburg und der näheren Umgebung durchgeführt. Die Universitätsstadt Marburg hatte zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Jahr 2011 eine Einwohnerzahl von 81.147 (Bevölkerungsstand am 31.12.2011)². Für das Wintersemester 2011/2012 waren an der Philipps-Universität Marburg 22.289 Studierende immatrikuliert³. Über die Anzahl der Studierenden die ihren Wohnsitz in Marburg haben stehen seit Längerem aus Datenschutzgründen keine Angaben mehr zur Verfügung. Anhand dieser Zahlen lässt sich jedoch vermuten, dass rund ein Viertel der Einwohner Marburgs Studierende sind. Probanden für diese Studie wurden mittels Aus-

¹ aus dem Ethikantrag 'Cultural Neuroscience: Kernprojekt Prof. Dr. T. Kircher

² Quelle: Hessisches Statistisches Landesamt; Hessische Kreiszahlen Band 2, 2012, S.14, Wiesbaden 2012.

³ Quelle: Philipps-Universität Marburg; Studierendenstatistik für das Wintersemester 2011-2012, Stichtag: 11.11.2011, Kapitel A1, o.S., o. Ort, o. Jahr.

hängen in den verschiedenen Fakultäten und Anzeigen in der lokalen Zeitung rekrutiert. Aus diesen Gründen handelt es sich bei dem Probandenkollektiv vor allem um Studierende der Universität Marburg.

2.1.2 Ablauf der Untersuchung

Die Probanden wurden zunächst per Telefon kontaktiert, um ein erstes Screening Interview durchzuführen. Hierbei wurden vornehmlich die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie abgefragt. Mit Probanden, die für die Studie in Frage kamen, wurde ein Termin für die Untersuchungstage ausgemacht. Die Untersuchungen waren auf zwei Tage aufgeteilt. Am ersten Tag wurden die Probanden erneut über Ablauf und Ziel der Studie aufgeklärt. Anschließend erfolgte eine neuropsychologische Testung, die rund zwei Stunden andauerte. Am Ende von Tag eins wurde eine venöse Blutentnahme von ca. 30ml durchgeführt. Diese diente der genetischen Untersuchung und wurde in der Abteilung 'Genetische Epidemiologie in der Psychiatrie' (Leiterin: Prof. Dr. M. Rietschel) am 'Zentralinstitut für Seelische Gesundheit' in Mannheim untersucht. Schließlich bekamen die Probanden vier Röhrchen für eine Speichelprobe, zur Erhebung des basalen Stressniveaus, sowie einen Fragebogen zur Erhebung der Soziodemographie mit nach Hause. Diese sollten dann am zweiten Untersuchungstag abgeben werden. Zwischen den beiden Untersuchungstagen wurden den Probanden Fragebögen zugesandt, die sie über das Unipark-System ausfüllen sollten. Bei diesen Fragebögen handelte es sich, unter anderem, um den THQ (Trauma History Questionnaire), ein valides Instrument, um traumatische Erfahrungen zu erheben. Des Weiteren bearbeiten die Probanden den SPQ-B (Schizotypal Personality Questionnaire-Brief), ein Fragebogen zur Erfassung der Schizotypie. Darüber hinaus wurden an den beiden Untersuchungstagen im Rahmen anderer Studien weitere neuropsychologische Tests, hormonelle Daten sowie, mittels funktioneller Magnetresonanztomographie, neurophysiologische Daten erhoben. Die Probanden erhielten eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 50 Euro. Die Erhebung der Daten fand von Mai 2010 bis Dezember 2011 statt. Die Daten wurden anonymisiert.

Erhoben wurden folgende Parameter:

- Soziodemographische Daten: u.a. Alter, Geschlecht, Bildungshintergrund, Bildungshintergrund des Elternhaus, Händigkeit (nach Oldfield), Anzahl und gegebenenfalls Geschlecht der Geschwister
- Persönlichkeitsparameter: u.a. Big Five Persönlichkeitsfragebogen, Autoritarismus, Empathie, Schizotypie, Alexithymiefähigkeit, Angst

- Neuropsychologische Parameter: u.a. d2-Aufmerksamkeitstest, Buchstaben-Zahlen Test (BZT), Trail-Making Test (Version A und B), Mehrfachwahl-Wortschatztest (MWT-B), Wortflüssigkeit (FAS)
- Biologische Parameter: strukturelle Bildgebung (DTI, Morphometrie), Genotyp, Kortisolspiegel, andere Hormonspiegel

2.1.3 Probandenkollektiv

Nach durchgeführten Telefonscreenings wurden 218 Probanden zur Untersuchung an Tag eins einbestellt. 16 Probanden wurden daraufhin an oder nach den Untersuchungen an Tag eins aus der Studie ausgeschlossen. Ursachen hierfür waren Ausschluss aufgrund von Angaben im M.I.N.I. (Mini International Neuropsychiatric Interview) ⁴ und BDI (Beck-Depressions-Inventar), Metallteile im Körper, Studierende der Psychologie, Falschangaben und kein weiteres Interesse an der Studienteilnahme. Bei der finalen Stichprobe handelt es sich folglich um 202 gesunde Probanden, bestehend aus 102 Männern (50,5%) zwischen 19 und 38 Jahren und 100 Frauen (49,5%) zwischen 19 und 32 Jahren. Der Mittelwert der Altersverteilung liegt somit bei exakt 24 Jahren mit einer SD von 3,13. Probanden sollten einen möglichst ähnlichen Bildungsstand vorweisen, weshalb sich die Rekrutierung der Probanden auf Studierende der Universität fokussierte. 79,2% der Probanden haben als höchsten Bildungsabschluss Abitur, Fachhochschulreife oder die 12. Klasse der polytechnischen Oberschule angegeben. 19,8% der Probanden haben bereits ein abgeschlossenes Studium an einer Hochschule oder Fachhochschule.

Einschlusskriterien für diese Studie waren:

- Alter zwischen 18 und 40 Jahren
- Rechtshänder (Edinburgh Händigkeitstest, Oldfield, 1972)
- Muttersprache deutsch
- mitteleuropäische Herkunft
- Einwilligungs-,Einsichts-und Aufklärungsfähig

Ausschlusskriterien für die Studie waren:

- Drogen- und Alkoholabusus
- akute Suizidalität

⁴ M.I.N.I., German Version 5.0.0, DSM IV, Ackenheil et al.

- psychiatrische Erkrankungen bei Verwandten ersten Grades und bei den Probanden selbst
- körperliche Erkrankungen, die nach Art und Schwere mit den geplanten Untersuchungen interferieren, Einfluss auf die zu untersuchenden Parameter haben können oder den Probanden während des Untersuchungsablaufes gefährden könnten
- medizinische Kontraindikationen gegen die Durchführung einer fMRT-Untersuchung (z.B. Metallteile im Körper, Implantate, Herzschrittmacher, Infusionspumpen, chirurgische Schrauben oder Platten nach Knochenbruch, Metallsplitter, etc.)
- beschränkte oder aufgehobene Geschäfts-oder Einwilligungsfähigkeit
- Schwangerschaft, Tragen einer Spirale
- Unfähigkeit, das Studienprotokoll einzuhalten
- BMI <18 oder BMI über 30
- Intelligenzquotient < 90
- Studierende der Psychologie

2.1.4 Genetische Untersuchung

Genomische DNA wurde gemäß Standardmethoden aus einer Vollblutprobe gewonnen. CACNA1C rs1006737 wurde mittels TaqMan 5'-Nuklease-Assay genotypisiert. Um Genauigkeit zu garantieren wurden 15% der Proben ein zweites Mal genotypisiert, wobei die Ergebnisse zu 100% repliziert werden konnten. Die Allel-Häufigkeiten weichen nicht vom Hardy-Weinberg Equilibrium ab ($p=0,234$).

2.1.5 Erhebung der Umweltfaktoren

2.1.5.1 Trauma History Questionnaire

Der „Trauma History Questionnaire“ (THQ) wurde 1996 von Green, zur Erhebung von traumatischen Erfahrungen über die gesamte Lebensspanne, entwickelt. Grundlage bildete ein Interview, das zur Entwicklung des DSM-IV durchgeführt wurde und von Kilpatrick und Resnick 1993 veröffentlicht wurde (Maercker and Bromberger, 2005). Maercker übersetzte den THQ 2002 ins Deutsche. Der Fragebogen besteht aus 24 nominalskalierten Items mit den Antwortmöglichkeiten „Ja“ und „Nein“. Darüber hinaus gibt es die Möglichkeit das Alter bei

erlebten Traumata und deren Häufigkeit anzugeben. Der THQ ist ein Selbstbeurteilungsinstrument. In einer Reteststudie an 25 Collegestudentinnen konnte eine ausreichend gute Stabilität über einen Zeitraum von zwei bis drei Monaten ermittelt werden (Green, 1996) (Maercker and Bromberger, 2005). Der Fragebogen besteht aus den Subskalen: Ereignisse, die mit Verbrechen in Verbindung stehen; Allgemeine Katastrophen und Traumata; körperliche und sexuelle Misshandlung; andere Ergebnisse. Da der THQ in Form einer Checkliste gestaltet ist, sind weitere psychometrische Kennwertberechnungen nicht sinnvoll und eine Erweiterung oder Verkürzung des Fragebogens ist Anwendern erlaubt (Maercker and Bromberger, 2005). In der vorliegenden Arbeit werden ausschließlich zwischenmenschliche Items verwendet, da diese wie oben erläutert, die Hauptursachen für die Entwicklung einer psychischen Erkrankung darstellen (Sugaya et al., 2012; Lansford et al., 2002; Copeland et al., 2007; Read et al., 2005). Der modifizierte Fragebogen besteht somit aus 15 Items aus allen Subskalen, ausgenommen die der allgemeinen Katastrophen und Traumata. Weiterhin werden nur Traumata die vor dem 18. Lebensjahr stattfanden berücksichtigt, um sich auf Kindheitstraumata zu beschränken. Vorangegangene Studien setzten zur Untersuchung von Kindheitstraumata unterschiedlichste Altersgrenzen zwischen 5 und 21 Jahren fest (Lansford et al., 2002; Jacob et al., 2010). In dieser Arbeit wurde sich für die Altersgrenze des 18. Lebensjahres entschieden, da diese auch der gesetzlichen Volljährigkeit entspricht. Dieser Altersabschnitt enthält somit sowohl frühkindliche Traumata, wie auch die Phase der Pubertät. Zudem ist davon auszugehen, dass sich wichtige Persönlichkeitsmerkmale bis zum 18. Lebensjahr bereits gefestigt haben.

2.1.5.2 Geburtssaison

Die Geburtssaison wurde anhand des Geburtsdatums des Probanden ermittelt. Aufgrund der Ergebnisse der Literaturrecherche wurden die Monate Dezember bis März als Risikomonate für eine Schizophrenieerkrankung definiert und den restlichen Monaten als Nicht-Risikomonate gegenüber gestellt (Torrey et al., 1997; Mortensen et al., 1999; Pedersen, 2001; Davies et al., 2003).

2.1.5.3 Soziodemographie – Urbanizität

Anhand des Soziodemographiefragebogens wurde der Umweltfaktor Urbanizität erhoben. Der Fragebogen besteht aus zwei Abschnitten. Der erste Abschnitt beinhaltet acht Fragen zum Sozialstatus des Probanden. Der zweite Abschnitt zur Familienanamnese besteht aus 16 Fragen zu Familienangehörigen und zur Familienstruktur. Probanden gaben hier an, an welchen Orten sie bis

zu welchem Lebensalter gelebt hatten sowie deren Einwohnerzahlen. Berücksichtigt wurden lediglich Orte, an denen die Probanden bis zum 18. Lebensjahr gewohnt haben. Angelehnt an Publikationen, die ebenfalls den Umweltfaktor Urbanizität untersuchten, wurde die Variable berechnet, indem ein Mittelwert aus der Einwohnerzahl der Städte gebildet wurde (Lederbogen et al., 2011). Dabei berücksichtigt wurden Umzüge, indem die Einwohnerzahlen der Orte mit der Anzahl der dort verbrachten Jahre multipliziert wurde und diese wiederum addiert wurden. Grund hierfür ist die Studie von Pedersen und Kollegen, die eine Anpassung des Risikos beobachteten, je nachdem ob ein Umzug in eine Stadt mit erhöhtem oder erniedrigtem Risiko stattfand (Pedersen and Mortensen, 2001). Diese Mittelwerte wurden entsprechend der Größe der Orte in drei Kategorien eingeteilt (Pedersen and Mortensen, 2001), (McGrath et al., 2001; Lederbogen et al., 2011). Orte mit Einwohnerzahlen von bis zu 10.000 Personen gehören der Kategorie der ländlichen Gebiete an. Orte mit 10.000-100.000 Einwohnern zählen zur Kategorie der Kleinstädte und Städte mit über 100.000 Personen zu den Großstädten.

2.1.5.4 Soziodemographie – Alter des Vaters

Das Alter des Vaters wurde im Rahmen des Soziodemographiefragebogens erhoben. Im Abschnitt zur Familienanamnese wurde das Geburtsdatum des Vaters erhoben. Aus der Differenz des Geburtsjahres des Probanden und dem des Vaters wurde das Alter des Vaters bei Geburt des Kindes errechnet. Die Studien von Byrne et al., Zammit et al. und Sipos et al. verwenden Gruppeneinteilungen in jeweils 5 Jahres Schritten (Byrne et al., 2003; Zammit, 2003; Sipos et al., 2004). Dies war für das vorliegende Probandenkollektiv aufgrund der Gruppengrößen nicht möglich, da für die Berechnung der Gen-Umwelt-Interaktion die einzelnen Zellen zu klein geworden wären. Aus diesem Grund wurde eine Dichotomisierung anhand des Mediansplits vorgenommen. Der Median lag für das vorliegende Probandenkollektiv bei einem Alter des Vaters von 30 Jahren, sodass sich eine Gruppe der „Jüngeren Väter“ mit einem Alter von 21 bis 30 Jahren und eine Gruppe der „Älteren Väter“ von 31 bis 54 Jahren ergab. Dies entspricht den Angaben aus der Literatur, in der von einem Anstieg des Erkrankungsrisikos für Schizophrenie ab einem Alter des Vaters von 30 Jahren berichtet wird (Malaspina et al., 2001; Miller et al., 2011). Für die Gruppe der jüngeren Väter ist daher kein erhöhtes Erkrankungsrisiko anzunehmen, für die Gruppe der älteren Väter, beginnt das Risiko jedoch zu steigen.

2.1.6 Persönlichkeitstest - Schizotypal Personality Questionnaire-Brief (SPQ-B)

Der 'Schizotypal Personality Questionnaire' (SPQ) ist ein 1991 von Raine entwickelter Test zur Erhebung einer schizotypen Persönlichkeit. Raine entwickelte seinen Fragebogen syndromorientiert und stütze sich dabei auf die DSM-III-R Kriterien (Vollema and van den Bosch, 1995). Im Original enthält der SPQ 74 Items mit einer internen Konsistenz von $\alpha 0,91$ (Cronbach's Alpha) und einer Test-Retest Reliabilität von $r=0,82$ (Vollema and van den Bosch, 1995). Der SPQ-B (Schizotypal Personality Questionnaire - Brief) ist die Kurzform des SPQ und ist wie dieser ebenfalls ein Selbstbeurteilungsinstrument (Raine and Benishay, 1995). 1997 erschien die deutsche Version von Andresen und Jahn. Der SPQ-B, besteht aus 22 Items und drei Subskalen. Die Subskala 'kognitive-perzeptuelle Defizite' beinhaltet acht Fragen zu magischer Denkweise, ungewöhnlichen Wahrnehmungen und paranoiden Gedanken. Die Subskala 'interpersonelle Defizite' misst anhand von acht Fragen soziale Angst und abgestumpfte Affekte. Anhand von sechs Fragen ermittelt die letzte Subskala 'Desorganisation' ungewöhnliches Verhalten und Sprachweisen. Die Fragen müssen mit „Ja“ und „Nein“ beantwortet werden, wobei für eine bejahte Antwort ein Punkt vergeben wird, sodass am Ende ein Summenwert zwischen 0 und 22 entsteht. Die Reliabilität der Skalen lag im Durchschnitt bei 0,76 und die Skalenwerte korrelierten signifikant mit unabhängigen klinischen Bewertungen der DSM-III-R von schizotypen Eigenschaften (im Durchschnitt $r=0,62$) (Raine and Benishay, 1995).

2.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte anhand des Programms SPSS (Statistical Package of Social Science) Version 15. Für alle Berechnungen wurde ein Signifikanzniveau von $p=0,050$ angenommen. Fehlende Werte wurden nicht durch ein Ersetzungsverfahren ergänzt. Ziel ist es, den Informationsverlust trotz fehlender Werte so gering wie möglich zu halten. Dies wurde für den vorliegenden Datensatz am ehesten durch ein Herausnehmen betroffener Variablen mit fehlenden Werten für die jeweiligen Berechnungen gewährleistet.

2.2.1 Ermittlung des Haupteffekts

Zunächst wurde der Haupteffekt der einzelnen Faktoren (Gen und Umweltfaktor) auf die Zielgröße ermittelt. Der Haupteffekt gibt an, welchen Einfluss ein einzelner Faktor auf die Zielgröße hat (Dempfle et al., 2008). Die Zielgröße dieser Arbeit ist der Summenwert des SPQ-B Fragebogens, je höher der

Summenwert, desto mehr schizotype Merkmale liegen bei den Probanden vor. Die Zielgröße ist folglich ein kontinuierliches Maß. Die Einflussgrößen sind Gen und Umweltfaktoren. Das Gen CACNA1C rs1006737 besitzt drei Ausprägungen: homozygot AA, heterozygot AG und homozygot GG, wobei das A-Allel die vermutete Risikovariante darstellt. Aufgrund der Gruppengrößen (siehe unten) der einzelnen Genvarianten wurden die Genotypen AA und AG als Risikogruppe zusammengefasst, sodass das Gen in zwei Ausprägungen vorkommt: die Risikoallelträger AA/AG und die Nicht-Risikoallelträger GG. Die Umweltfaktoren Trauma, Geburtssaison und Alter des Vaters wurden ebenfalls als kategoriale Variablen mit den Ausprägungen "Ja" (Risikofaktor liegt vor) und "Nein" (Risikofaktor liegt nicht vor) behandelt. Für die Berechnung des Haupteffekts bot sich somit die Verwendung eines T-Tests für unabhängige Stichproben an. Der Umweltfaktor Urbanizität hat drei Ausprägungen (ländlichen Gebiete, Kleinstädte, Großstädte). Aus diesem Grund wurde der Haupteffekt dieses Umweltfaktors anhand einer ANOVA errechnet. Durch Kategorisierung wird ein Varianzverlust in Kauf genommen. Der Grund hierfür ist, dass auch für die Berechnung der Gen-Umwelt-Interaktion kategorialen Variablen verwendet werden mussten.

2.2.2 Ermittlung der Gen-Umwelt-Interaktion

In einem zweiten Schritt wurde der gemeinsame Einfluss eines Umweltfaktors und der genetischen Risikovariante auf die Schizotypie untersucht. Als statistisches Mittel zur Berechnung dieser Gen-Umwelt-Interaktion, bietet sich eine zweifaktorielle Varianzanalyse an. Diese überprüft, wie eine abhängige Variable von zwei unabhängigen Variablen beeinflusst wird. Dabei muss die abhängige Variable als kontinuierliches Maß vorliegen und die unabhängigen Variablen nominalskaliert sein. Aus diesem Grund musste eine Kategorisierung der Umweltfaktor in „liegt vor“ und „liegt nicht vor“ durchgeführt werden. Um für das Alter und das Geschlecht zu korrigieren wurden diese als Kovariaten mit berücksichtigt.

2.2.3 Post-hoc Berechnungen

Für den Umweltfaktor Kindheitstrauma interessierte weiter, welchen Einfluss die konkrete Anzahl der Kindheitstraumata in den beiden Allelgruppen GG und AA/AG auf das Auftreten von schizotypen Merkmalen hatte. Hierzu wurde die Variable Kindheitstrauma nicht als kategoriale Variable behandelt, sondern als kontinuierliches Maß. Anhand einer Multiplen Regression wurde dieser Effekt berechnet. Die selbe Methode wurde auch für den Umweltfaktor Geburtssaison angewendet. Hier interessierte der Effekt jedes einzelnen Monats in den

beiden Allelgruppen auf das Auftreten von schizotypen Merkmalen.

3 Ergebnisse

3.1 Genetische Untersuchung

Die genetische Untersuchung zeigte eine Genotypverteilung des SNPs rs1006737 im CACNA1C Gen mit AA=20 Probanden, AG=98 Probanden und GG=82 Probanden. Aufgrund der kleinen Gruppengröße der Risikoallelgruppe AA wurde, um die statistische Power zu erhöhen, die homozygoten und heterozygoten Risikoallelträger (AA und AG) in eine Gruppe zusammengefasst. Somit entstanden zwei Gruppen, die Risikoallelgruppe AA/AG mit 118 Probanden und die homozygote Nicht-Risikoallelgruppe GG mit 82 Probanden.

3.2 Statistische Auswertung

3.2.1 Darstellung des Haupteffekts von CACNA1C rs1006737

Zunächst wurde der Haupteffekt des genetischen Risikos auf die Zielgröße bestimmt, also von CACNA1C rs1006737 (A-Allel) auf das Vorliegen von schizotypen Merkmalen (siehe Tabelle 3.1). Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,372$) der SPQ-B Mittelwerte in der Risikogruppe AA/AG $M=3,82$ ($SD=2,875$) gegenüber der Nicht-Risikoallelgruppe GG $M=3,46$ ($SD=2,658$).

Tabelle 3.1: **Haupteffekt von CACNA1C rs1006737 auf Schizotypie**

Gruppenstatistiken							
SPQ-B Summe							
Allel- gruppe	N	Mittel- wert	Standard- abweich- ung	Standard- fehler des Mittel- werts			
GG	82	3.46	2.658	0.294			
AG/AA	118	3.82	2.875	0.265			

Test bei unabhängigen Stichproben							
T-Test für die Mittelwertgleichheit							
SPQ-B Summe							
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Dif- ferenz	Standard- fehler der Differenz	95% Konfidenz- intervall der Differenz	
						Obere	Untere
Varianzen sind nicht gleich	-0.907	182.659	0.365	-0.359	0.395	-1.139	0.421

3.2.2 Darstellung der Ergebnisse zum Umweltfaktor Kindheitstrauma

3.2.2.1 Haupteffekt von Kindheitstrauma auf Schizotypie

Bei der Untersuchung des Haupteffektes des Umweltfaktors Kindheitstrauma auf Schizotypie zeigte sich ein signifikanter Effekt ($p=0,006$). Dies ist in Tabelle 3.2 dargestellt. 100 Probanden gaben an, keine traumatischen Erfahrungen in der Kindheit erlebt zu haben, wohingegen 102 Probanden traumatische Erfahrungen in der Kindheit erlebten. Die Gruppe der traumatisierten Probanden hatte im Mittel 1,076 Punkte mehr im SPQ-B als die Gruppe der Nicht-traumatisierten (Mittlere Differenz=-1,076; SD der Mittleren Differenz=0,384; 95%CI der mittleren Differenz -1,833-(-0,318)). Die Gruppe der Nicht-traumatisierten Probanden erreichte SPQ-B Mittelwerte von $M=3,14$ ($SD=2,605$), die Gruppe der traumatisierten Probanden hingegen von $M=4,22$ ($SD=2,845$). Dieser Dosis-Effekt ist in Abbildung 3.1 dargestellt. Mit zunehmender Anzahl an traumatischen Erlebnissen war ein Anstieg der SPQ-B Mittelwerte zu beobachten.

Tabelle 3.2: **Haupteffekt von Kindheitstraumata auf Schizotypie**

Gruppenstatistiken							
SPQ-B Summe							
Kindheits-traumata	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwerts			
Nein	100	3.14	2.605	0.261			
Ja	102	4.22	2.845	0.282			

Test bei unabhängigen Stichproben							
T-Test für die Mittelwertgleichheit							
SPQ-B Summe							
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
						Obere	Untere
Varianzen sind gleich	-2.801	200	0.006	-1.076	0.384	-1.833	-0.318

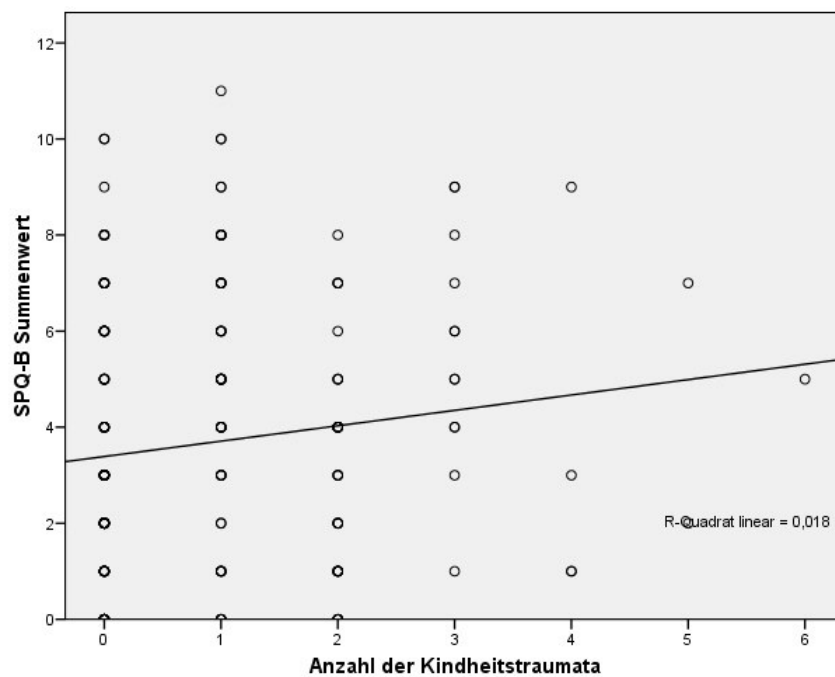


Abbildung 3.1: **Haupteffekt von Kindheitstrauma auf Schizotypie** Zu beobachten ist ein Dosis-Effekt. Mit der Anzahl der erlebten traumatischen Erfahrungen, steigen auch die SPQ-B Mittelwerte ($p=0,006$).

3.2.2.2 Gen-Umwelt-Interaktion - CACNA1C rs1006737 und Kindheitstrauma

Um nun den gemeinsamen Effekt von CACNA1C rs1006737 und Kindheitstraumata zu untersuchen bediente man sich eines Interaktionsmodells. Die Mittelwerte für Schizotypie in den einzelnen Gruppen sind in Tabelle 3.3 dargestellt. Den höchsten Wert erreichte die Gruppe der Risikoallelträger AA/AG und traumatisierten Probanden $M=4,72$ ($SD=3,002$). Im Vergleich dazu hatten Probanden mit Genotyp GG und Kindheitstraumata einen SPQ-B Mittelwert von $M=3,53$ ($SD=2,529$). Der niedrigste SPQ-B Mittelwerte zeigte sich in der Gruppe der Risikoallelträger AA/AG und Nicht-traumatisierten $M=2,95$ ($SD=2,473$). Es war außerdem zu erkennen, dass die SPQ-B Mittelwerte in der Gruppe der traumatisierten Probanden $M=4,22$ ($SD=2,859$) höher waren, als in der Gruppe der Nicht-traumatisierten $M=3,12$ ($SD=2,612$). Die Ergebnisse des Interaktionsmodells sind in Tabelle 3.4 und in der Abbildung 3.2 zu sehen. Das Interaktionsmodell berechnete sich aus den Faktoren Allelgruppe ($F=1,003$; $p=0,318$) und Kindheitstraumata ($F=8,391$; $p=0,004$) sowie den Kofaktoren Alter ($F=2,406$; $p=0,112$) und Geschlecht ($F=3,608$; $p=0,059$). Für das gesamte Interaktionsmodell ergab sich ein F-Wert von 4,261 auf einem Signifikanzniveau von $p=0,040$. Die Varianzaufklärung des Modells betrug 7,5% (kor. R-Quadrat 0,075). Es konnte also eine signifikante Gen-Umwelt-Interaktion zwischen CACNA1C rs1006737 und Kindheitstraumata nachgewiesen werden.

Tabelle 3.3: **Deskriptive Statistik der Gen-Umwelt-Interaktion zwischen CACNA1C rs1006737 und Kindheitstrauma**

Allelgruppe	Kindheits-trauma	Mittelwert	Standard-abweichung	N
GG	Nein	3.38	2.825	39
	Ja	3.53	2.529	43
	Gesamt	3.46	2.658	82
AG/AA	Nein	2.95	2.473	60
	Ja	4.72	3.002	58
	Gesamt	3.82	2.875	118
Gesamt	Nein	3.12	2.612	99
	Ja	4.22	2.859	101
	Gesamt	3.68	2.787	200

Abhängige Variable: SPQ-B Summenwert

Aufgrund dieser Ergebnisse interessierte der Einfluss der konkreten Anzahl an traumatischen Erfahrungen in den einzelnen Allelgruppen auf die Schizotypie. Dies wurde mittels Multipler Regression berechnet. Die Ergebnisse hierzu sind in Tabelle 3.5 und den Abbildungen 3.3 und 3.4 dargestellt. Es zeigte sich, dass die Anzahl der traumatisierten Erfahrungen keinen signifikanten Einfluss auf die schizotype Merkmale in der Nicht-Risikoallelgruppe GG hatten ($F=0,049$;

Tabelle 3.4: **Interaktionsmodell der Gen-Umwelt-Interaktion zwischen CACNA1C rs1006737 und Kindheitstrauma**

Quelle	Quadrat-summe vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig-nifikanz	Partiel-les Eta-Quadrat
Korrigiertes Modell	151,953(b)	5	30.391	4.230	0.001	0.098
Konstanter Term	14.792	1	14.792	2.059	0.153	0.011
Alter	17.288	1	17.288	2.406	0.122	0.012
Geschlecht	25.921	1	25.921	3.608	0.059	0.018
Allelgruppe	7.206	1	7.206	1.003	0.318	0.005
Kindheits-traumata	60.293	1	60.293	8.391	0.004	0.041
Interaktion Allelgruppe* Kindheits-trauma	30.613	1	30.613	4.261	0.040	0.021
Fehler	1'393.922	194	7.185			
Gesamt	4'247.000	200				
Korrigierte Gesamt-variation	1'545.875	199				

Abhängige Variable: SPQ-B Summenwert

a. Unter Verwendung von Alpha = ,05 berechnet

b. R-Quadrat = ,098 (korrigiertes R-Quadrat = ,075)

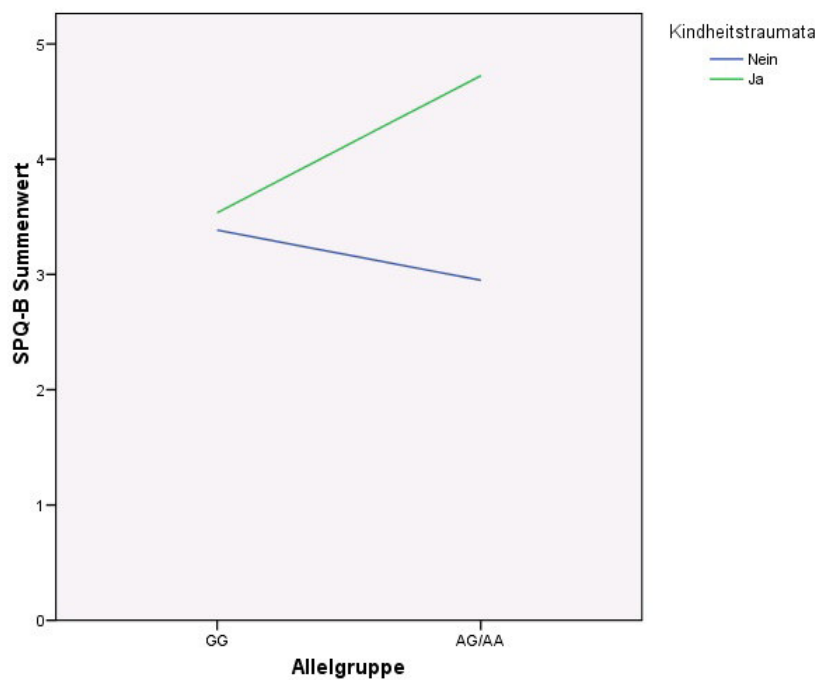


Abbildung 3.2: **Gen-Umwelt-Interaktion zwischen CACNA1C rs1006737 und Kindheits-trauma** Diese zeigt in der Nicht-Risikoallelgruppe GG sowohl für die traumatisierte Gruppe, wie auch die Nicht-traumatisierte Gruppe keinen großen Unterschied in den SPQ-B Mittelwerten. In der Risikoallelgruppe AA/AG werden signifikant höhere SPQ-B Mittelwerte in der Gruppe der traumatisierten Probanden erreicht, als in der Gruppe der Nicht-traumatisierten Probanden ($p=0,040$).

$b=0,025$; 95%CI $-0,394-0,493$; $p=0,826$). Der Einfluss der Anzahl der Kindheitstraumata in der Risikogruppe hingegen war signifikant erhöht ($F=7,244$; $b=0,242$; 95%CI $0,177-1,166$; $p=0,008$). Die Schwere der Auswirkungen der traumatischen Erfahrungen auf Schizotypie ist folglich vom Vorliegen der Risikovariante abhängig.

Tabelle 3.5: **Einfluss von Kindheitstraumata auf Schizotypie in den einzelnen Allelgruppen**

Modellzusammenfassung				
Allel- gruppe AA/AG	R ,242(a)	R-Quadrat 0.059	Korrigiertes R-Quadrat 0.051	Standard- fehler des Schätzers 2.801
GG	0.025	0.001	-0.012	2.674
a. Einflußvariablen : (Konstante), Geburtsmonat				

ANOVA AA/AG						
Allel- gruppe AA/AG		Quadrat- summe	df	Mittel der Quadrate	F	Signifi- kanz
AA/AG	Regression	56.855	1	56.855	7.244	0.008
	Residuen	910.408	116	7.848		
	Gesamt	967.263	117			
GG	Regression	0.348	1	0.348	0.049	0.826
	Residuen	572.043	80	7.151		
	Gesamt	572.390	81			
a. Einflußvariablen : (Konstante), Anzahl der Kindheitstraumata Abhängige Variable: SPQ-B Summenwert						

Koeffizienten AA/AG							
	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten			95%-Konfidenz- intervall für B	
	B	Standard- fehler	Beta	T	Signifi- kanz	B	Standard- fehler
Kindheits- trauma, AA/AG	0.672	0.250	0.242	2.691	0.008(a)	0.177	1.166
Kindheits- trauma, GG	0.049	0.223	0.025	0.220	0.826(a)	-0.394	0.493
Abhängige Variable: SPQ-B Summenwert							

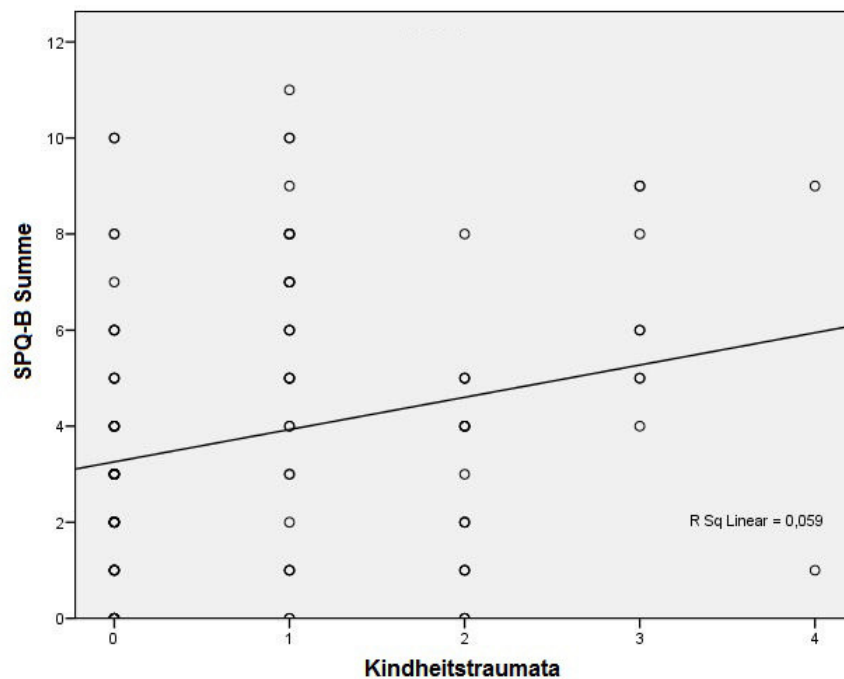


Abbildung 3.3: **Auswirkung der Anzahl der Kindheitstraumata auf Schizotypie in der Risikoallelgruppe AA/AG** Je mehr Traumata Probanden dieser Allelgruppe erlebten, desto höher ist die Ausprägung von schizotypen Merkmalen. Dieser Effekt ist auf einem Niveau von $p=0,008$ signifikant.

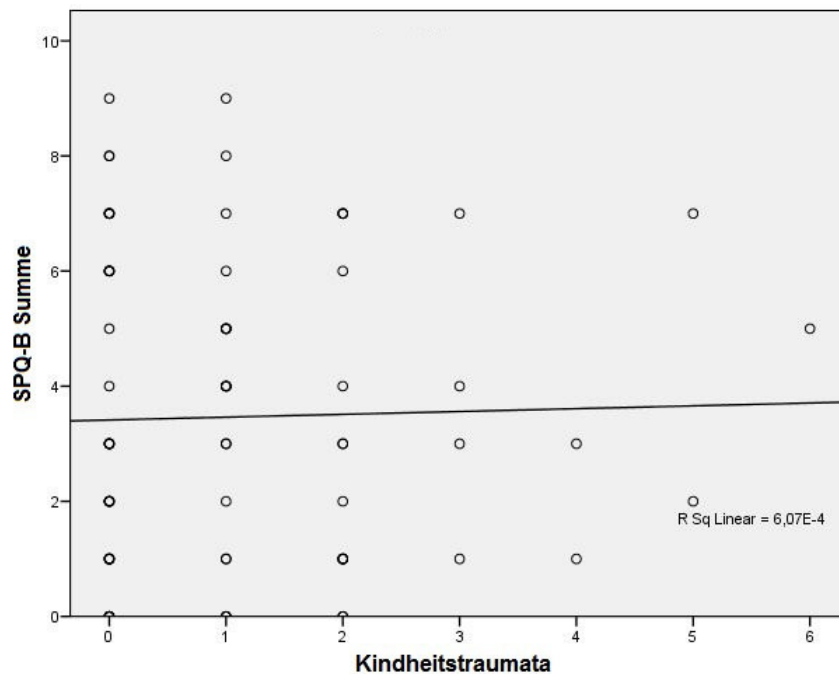


Abbildung 3.4: **Auswirkung der Anzahl der Kindheitstraumata auf Schizotypie in der Nicht-Risikoallelgruppe GG** Trotz steigender Anzahl an Kindheitstraumata bleibt die Ausprägung von schizotypen Merkmalen in dieser Allelgruppe annähernd gleich. Der Effekt ist nicht signifikant ($p=0,826$).

3.2.3 Darstellung der Ergebnisse zum Umweltfaktor Geburtssaison

3.2.3.1 Haupteffekt von Geburtssaison auf Schizotypie

Zunächst wurde der Haupteffekt des Umweltfaktors auf die Schizotypie berechnet (siehe Tabelle 3.6). Insgesamt wurden 70 Probanden in den Risikomonaten Dezember bis März geboren. 132 Probanden hingegen in den Nicht-Risikomonaten April bis November. Die Mittelwerte des SPQ-B der beiden Gruppen lagen mit $M=3,96$ ($SD=2,769$) für die Risikomonatgruppe und $M=3,54$ ($SD=2,778$) für die Nicht-Risikogruppe sehr eng beieinander. Die Risikomonatgruppe erreichte durchschnittlich 0,419 Punkte mehr im SPQ-B als die Vergleichsgruppe (Mittlere Differenz=-0,419; SD der Mittleren Differenz=0,410; 95%CI -1,229 -0,391). Es zeigte sich kein signifikanter Effekt der Geburtssaison auf die Schizotypie der Probanden ($p=0,308$).

Tabelle 3.6: **Haupteffekt der Geburtssaison auf Schizotypie**

Gruppenstatistiken							
SPQ-B Summe							
Geburts- saison	N	Mittel- wert	Standard- abweich- ung	Standard- fehler des Mittel- werts			
April- November	132	3.54	2.778	0.242			
Dezember- März	70	3.96	2.769	0.331			
Test bei unabhängigen Stichproben							
T-Test für die Mittelwertgleichheit							
SPQ-B Summe						95% Konfidenz- intervall der Differenz	
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Dif- ferenz	Standard- fehler der Differenz	Obere	Untere
Varianzen sind nicht gleich	-1.023	141.148	0.308	-0.419	-0.410	-1.229	0.391

3.2.3.2 Darstellung der Gen-Umwelt-Interaktion – CACNA1C rs1006737 und Geburtssaison

Anschließend wurde eine Interaktion zwischen CACNA1C rs1006737 und dem Umweltfaktor Geburtssaison berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.8 und Abbildung 3.5 dargestellt. Die Mittelwerte der einzelnen Gruppen zeigt Tabelle 3.7. Der höchste Mittelwert im SPQ-B ergab sich für die Gruppe der AA/AG Träger die in den Risikomonaten geboren wurden $M=4,80$ ($SD=2,972$). Der niedrigste Mittelwert im SPQ-B zeigte sich für die Genotypgruppe GG die in den Risikomonaten geboren wurden $M=2,83$ ($SD=2,019$). In dieses Interaktionsmodell sind die Faktoren Allelgruppe ($F=3,224$; $p=0,074$) und Geburtssaison ($F=0,835$; $p=0,362$) und die Kovarianten Alter ($F=1,502$; $p=0,222$) und Geschlecht ($F=3,240$; $p=0,073$) eingeflossen. Es zeigte sich, dass die einzelnen Faktoren bei gemeinsamen Vorliegen einen Effekt auf die Schizotypie haben. Das Interaktionsmodell wird auf einem Niveau von 0,003 signifikant ($F=9,355$) und konnte eine Varianz von 5,7% (kor. R-Quadrat 0,057) aufklären.

Tabelle 3.7: **Deskriptive Statistik der Gen-Umwelt-Interaktion zwischen CACNA1C rs1006737 und der Geburtssaison**

Allelgruppe	Geburtssaison	Mittelwert	Standardabweichung	N
GG	April-November	3.83	2.922	52
	Dezember-März	2.83	2.019	30
	Gesamt	3.46	2.658	82
AG/AA	April-November	3.32	2.709	78
	Dezember-März	4.80	2.972	40
	Gesamt	3.82	2.875	118
Gesamt	April-November	3.52	2.796	130
	Dezember-März	3.96	2.769	70
	Gesamt	3.68	2.787	200

Abhängige Variable: SPQ-B Summenwert

Aufgrund dieser Ergebnisse interessierte weiterführend der Effekt der einzelnen Geburtsmonate in den Allelgruppen auf schizotype Merkmale. Dies wurde anhand einer Multiplen Regression berechnet und ist in Tabelle 3.9 zu sehen. Für die Risikovariante AA/AG zeigten sich erhöhte SPQ-B Werte in den Geburtsmonaten Dezember, Januar und Februar (siehe Abbildung 3.6). Dieser Effekt ist jedoch nicht signifikant ($F=0,051$; $b=-0,021$; 95%CI -0,172-0,137; $p=0,822$). Im Vergleich hierzu zeigt Abbildung 3.7, die Verteilung der SPQ-B Werte in den einzelnen Monaten für die Genotypgruppe GG. Auch dieser Effekt ist nicht signifikant ($F=0,007$; $b=-0,009$; 95%CI -0,176-0,162; $p=0,934$).

Tabelle 3.8: **Interaktionsmodell der Gen-Umwelt-Interaktion zwischen CACNA1C rs1006737 und der Geburtssaison**

Quelle	Quadrat-summe vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	124,562(a)	5	24.912	3.400	0.006
Konstanter Term	21.659	1	21.659	2.956	0.087
Geschlecht	23.736	1	23.736	3.240	0.073
Alter	11.001	1	11.001	1.502	0.222
Allelgruppe	23.623	1	23.623	3.224	0.074
Geburtssaison	6.117	1	6.117	0.835	0.362
Interaktion Allelgruppe* Geburtssaison	68.541	1	68.541	9.355	0.003
Fehler	1'421.313	194	7.326		
Gesamt	4'247.000	200			
Korrigierte Gesamtvariation	1'545.875	199			

Abhängige Variable: SPQ-B Summenwert

a. R-Quadrat = ,081 (korrigiertes R-Quadrat = ,057)

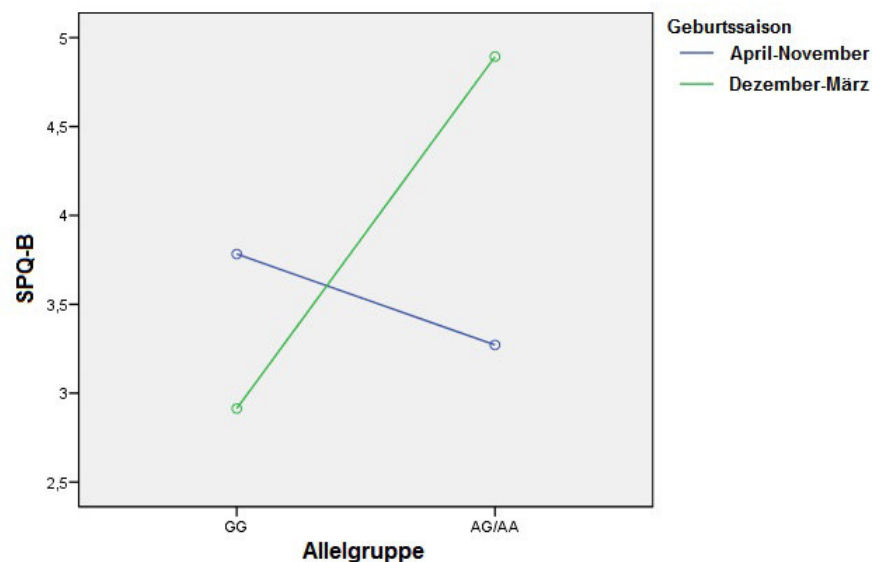


Abbildung 3.5: **Gen-Umwelt-Interaktion zwischen CACNA1C rs1006737 und der Geburtssaison** In der Gruppe der Nicht-Risikoallelträger GG sind geringfügige Unterschiede in der Höhe der SPQ-B Mittelwerte in Abhängigkeit der Geburtssaison zu verzeichnen. In der Gruppe der Risikoallelträger hingegen sind signifikant höhere SPQ-B Mittelwerte in der Gruppe der Probanden zu finden, die in den Risikomonaten geboren wurden ($p=0,003$).

Tabelle 3.9: **Einfluss der Geburtsmonate auf Schizotypie in den einzelnen Allelgruppen**

Modellzusammenfassung				
Allel- gruppe	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standard- fehler des Schätzers
AA/AG	,021(a)	0.000	-0.008	2.887
GG	,009(a)	0.000	-0.012	2.675
a. Einflußvariablen : (Konstante), Geburtsmonat				

ANOVA AA/AG						
Allel- gruppe		Quadrat- summe	df	Mittel der Quadrate	F	Signifi- kanz
AA/AG	Regression	56.855	1	56.855	7.244	,008(a)
	Residuen	910.408	116	7.848		
	Gesamt	967.263	117			
GG	Regression	0.348	1	0.348	0.049	,826(a)
	Residuen	572.043	80	7.151		
	Gesamt	572.390	81			
a. Einflußvariablen : (Konstante), Anzahl der Kindheitstraumata Abhängige Variable: SPQ-B Summenwert						

Koeffizienten AA/AG							
Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten			95%-Konfidenz- intervall für B		
B	Standard- fehler	Beta	T	Signifi- kanz	B	Standard- fehler	
Geburts- monat, AA/AG	-0.018	0.078	-0.021	-0.225	0.822	-0.172	0.137
Geburts- monat, GG	-0.007	0.085	-0.009	-0.083	0.934	-0.176	0.162
Abhängige Variable: SPQ-B Summenwert							

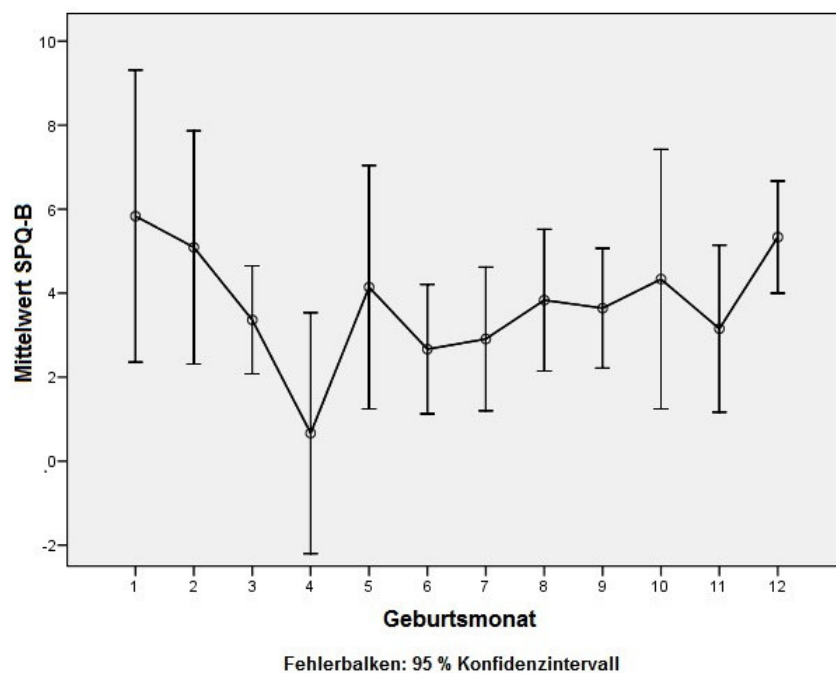


Abbildung 3.6: **Auswirkung des Geburtsmonats auf Schizotypie in der Risikoallelgruppe AA/AG** Es konnte kein signifikanter Effekt der einzelnen Geburtsmonate auf die Schizotypie in der Risikoallelgruppe gemessen werden ($p=0,822$). Die höchste Ausprägung von schizotypen Merkmalen waren bei Personen zu beobachten, die in den Monaten Januar, Februar und Dezember geboren wurden. Die niedrigste Ausprägung der schizotypen Merkmale waren in den Monaten April, Juni und Juli zu sehen.

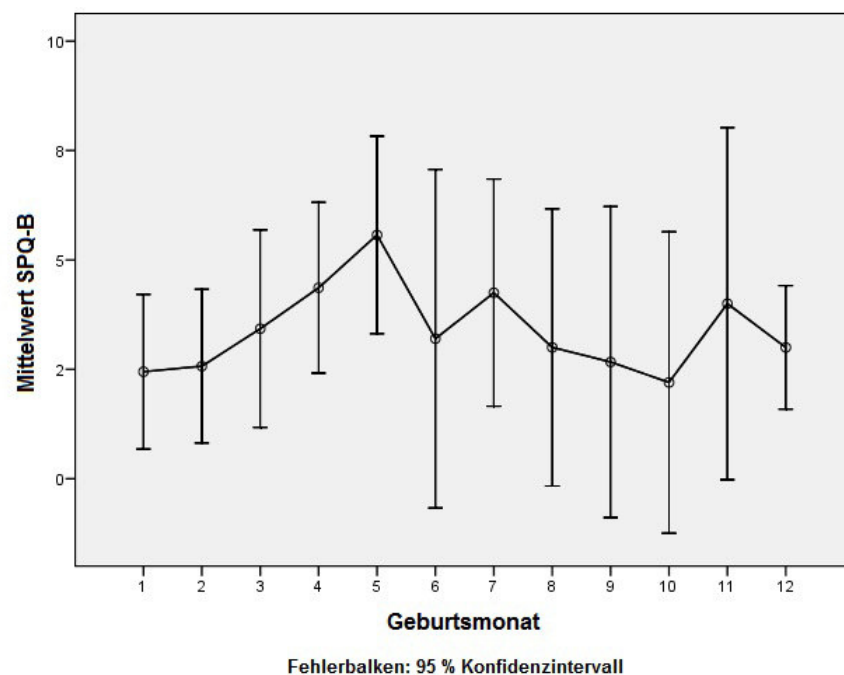


Abbildung 3.7: **Auswirkung des Geburtsmonats auf Schizotypie in der Nicht-Risikoallelgruppe GG** Es konnte kein signifikanter Effekt der einzelnen Geburtsmonate auf die Schizotypie in der Nicht-Risikoallelgruppe gemessen werden ($p=0,934$). Höchste Ausprägung von schizotypen Merkmalen waren bei Probanden mit den Geburtsmonaten April und Mai zu sehen. Die niedrigsten SPQ-B Mittelwerte hatten Probanden, die in den Monaten Januar, Februar und Oktober geboren wurden.

3.2.4 Darstellung der Ergebnisse zum Umweltfaktor Urbanizität

3.2.4.1 Haupteffekt von Urbanizität auf Schizotypie

Weiterhin wurde der Haupteffekt der Urbanizität auf schizotype Merkmale untersucht. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 3.10 dargestellt. 71 Probanden wuchsen in ländlichen Gebieten mit einer Einwohnerzahl bis zu 10.000 Personen auf. Der Mittelwert im SPQ-B dieser Gruppe lag bei $M=3,65$ ($SD=2,849$, 95%CI 2,97-4,32). 81 Probanden wuchsen in Kleinstädten mit einer Einwohnerzahl zwischen 10.000 bis 100.000 Personen auf und erreichten einen Mittelwert im SPQ-B von $M=3,99$ ($SD=2,786$, 95%CI 3,37-4,60). 50 Probanden wuchsen in Großstädten über 100.000 Einwohner auf und erreichten einen Mittelwert im SPQ-B von $M=3,24$ ($SD=2,638$, 95%CI 2,49-3,99). In der Berechnung des Haupteffektes zeigte sich kein signifikanter Effekt der Urbanizität auf die Schizotypie der Probanden ($F=1,133$; $p=0,324$).

Tabelle 3.10: **Haupteffekt der Urbanizität auf Schizotypie**

Deskriptive Statistiken								
SPQ-B Summe								
	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Min.	Max.
					Untergrenze	Obergrenze		
ländliche Gebiete	71	3.65	2.849	0.338	2.97	4.32	0	11
Kleinstadt	81	3.99	2.786	0.310	3.37	4.60	0	10
Großstadt	50	3.24	2.638	0.373	2.49	3.99	0	10
Gesamt	202	3.68	2.775	0.195	3.30	4.07	0	11

ONEWAY ANOVA					
SPQ-B Summe					
	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	17.418	2	8.709	1.133	0.324
Innerhalb der Gruppen	1'530.305	199	7.690		
Gesamt	1'547.723	201			

3.2.4.2 Darstellung der Gen-Umwelt-Interaktion – CACNA1C rs1006737 und Urbanizität

Das Interaktionsmodell zwischen CACNA1C rs1006737 und Urbanizität lieferte folgende Ergebnisse: Der höchste SPQ-B Mittelwert ist in der Gruppe der Probanden zu finden, die Risikoallelträger AA/AG sind und in Kleinstädten aufgewachsen sind $M=4,16$ ($SD=2,831$) siehe Tabelle 3.11. Der niedrigste SPQ-B Mittelwert findet sich ebenfalls in der Risikoallelträgergruppe bei Probanden, die in Großstädten aufgewachsen sind $M=3,00$ ($SD=2,843$). Weitere Mittelwerte und die Gruppengrößen findet man in Tabelle 3.11 aufgeführt. In den Interaktionsterm, der in Tabelle 3.12 zu sehen ist, sind die Faktoren Allelgruppe ($F=0,398$; $p=0,529$) und Urbanizität ($F=0,842$; $p=0,432$) und die Kofaktoren Alter ($F=1,072$ und $p=0,302$) und Geschlecht ($F=2,150$; $p=0,144$) mit einbezogen worden. Die aufgeklärte Varianz des Interaktionsmodells lag bei 0,6% (kor. R-Quadrat=0,006). Es konnte kein gemeinsamer Effekt von Urbanizität und dem Vorliegen der Risikovariante auf Schizotypie festgestellt werden ($F=0,530$; $p=0,590$). Die Abbildung 3.8 zeigt dies noch einmal graphisch.

Tabelle 3.11: **Deskriptive Statistik der Gen-Umwelt-Interaktion zwischen CACNA1C rs1006737 und Urbanizität**

Allelgruppe	Urbanizitätsgrad	Mittelwert	Standardabweichung	N
GG	ländliche Gebiete	3.21	2.740	28
	Kleinstadt	3.68	2.774	31
	Großstadt	3.48	2.484	23
	Gesamt	3.46	2.658	82
AG/AA	ländliche Gebiete	3.93	2.915	43
	Kleinstadt	4.16	2.831	49
	Großstadt	3.00	2.843	26
	Gesamt	3.82	2.875	118
Gesamt	ländliche Gebiete	3.65	2.849	71
	Kleinstadt	3.98	2.801	80
	Großstadt	3.22	2.664	49
	Gesamt	3.68	2.787	200

Abhängige Variable: SPQ-B Summenwert

Tabelle 3.12: **Interaktionsmodell der Gen-Umwelt-Interaktion zwischen CACNA1C rs1006737 und Urbanizität**

Quelle	Quadrat-summe vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig-nifikanz	Partiel-les Eta-Quadrat
Korrigiertes Modell	63,407(a)	7	9.058	1.173	0.320	0.041
Konstanter Term	20.178	1	20.178	2.613	0.108	0.013
Geschlecht	16.599	1	16.599	2.150	0.144	0.011
Alter	8.279	1	8.279	1.072	0.302	0.006
Allelgruppe	3.074	1	3.074	0.398	0.529	0.002
Urbanizität	13.007	2	6.503	0.842	0.432	0.009
Interaktion Allelgruppe* Urbanizität	8.180	2	4.090	0.530	0.590	0.005
Fehler	1'482.468	192	7.721			
Gesamt	4'247.000	200				
Korrigierte Gesamt-variation	1'545.875	199				

Abhängige Variable: SPQ-B Summenwert

a. R-Quadrat = ,041 (korrigiertes R-Quadrat = ,006)

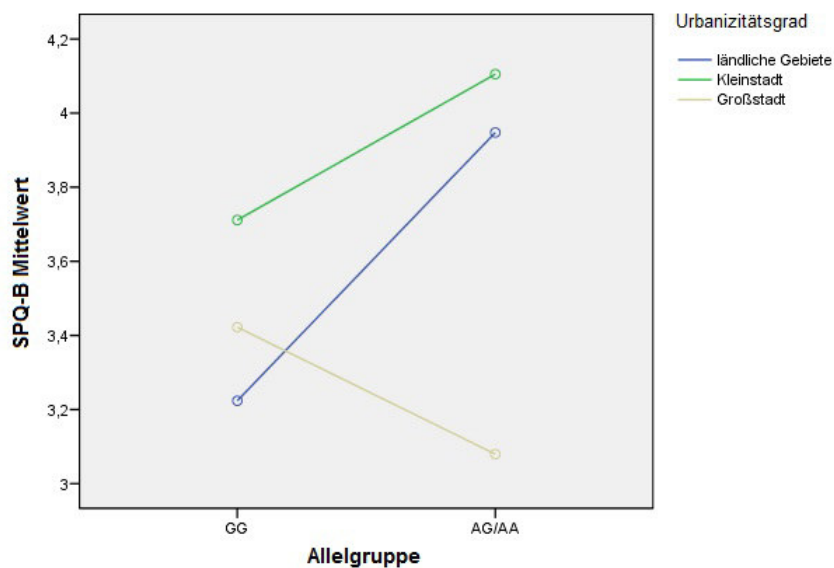


Abbildung 3.8: **Gen-Umwelt-Interaktion zwischen CACNA1C rs1006737 und Urbanizität**
Es konnte keine signifikante Gen-Umwelt-Interaktion zwischen dem genetischen Risiko und dem Grad der Urbanizität festgestellt werden ($p=0,590$).

3.2.5 Darstellung der Ergebnisse zum Umweltfaktor Alter des Vaters

3.2.5.1 Haupteffekt Alter des Vaters auf Schizotypie

Die Berechnung des Haupteffekts des Alter des Vaters auf die Schizotypie zeigte folgende Ergebnisse (siehe Tabelle 3.13): 95 Probanden hatten bei Geburt einen jungen Vater, unter 31 Jahren. Diese Gruppe erreichte einen Mittelwert von $M=3,56$ ($SD=2,763$) im SPQ-B. 100 Probanden hatten bei Geburt einen älteren Vater, über 31 Jahre. Der SPQ-B Mittelwert dieser Gruppe lag bei $M=3,80$ ($SD=2,800$). Folglich unterscheiden sich die beiden Gruppen in ihren SPQ-B Mittelwerte um 0,242 Punkte, d.h. die Gruppe der Probanden mit älteren Vätern hat durchschnittlich 0,24 Punkte mehr im SPQ-B (Mittlere Differenz=-0,242; 95%CI der Mittleren Differenz=-1,028-0,544). Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,544$).

Tabelle 3.13: **Haupteffekt des Alter des Vaters auf Schizotypie**

Gruppenstatistiken							
SPQ-B Summe							
Alter des Vaters	N	Mittel- wert	Standard- abweich- ung	Standard- fehler des Mittel- werts			
Jüngere Väter	95	3.56	2.763	0.283			
Ältere Väter	100	3.80	2.800	0.280			
Test bei unabhängigen Stichproben							
T-Test für die Mittelwertgleichheit							
SPQ-B Summe						95% Konfidenz- intervall der Differenz	
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Dif- ferenz	Standard- fehler der Differenz	Obere	Untere
Varianzen sind nicht gleich	-0.608	192.718	0.544	-0.242	0.398	-1.028	0.544

3.2.5.2 Darstellung der Gen-Umwelt-Interaktion – CACNA1C rs1006737 und Alter des Vaters

Das Interaktionsmodell für den gemeinsamen Effekt von CACNA1C rs1006737 und das Alter des Vaters lieferte die folgenden Ergebnisse: Die Mittelwerte des SPQ-B sind in Tabelle 3.14 beschrieben. Der höchste SPQ-B Mittelwert ist in der Gruppe der Probanden zu finden, die den GG Genotyp tragen und ältere Väter haben $M=3,93$ ($SD=2,866$). Der niedrigste Mittelwert war ebenfalls in der Gruppe der GG Genotypen, jedoch solchen mit jüngerem Vater zu beobachten $M=2,94$ ($SD=2,437$). Der größte Unterschied in den SPQ-B Mittelwerten liegt in der Gruppe der Nicht-Risikoträger GG, wohingegen der Unterschied in der Gruppe der Risikoallelträger AA/AG sehr gering ist. In das Interaktionsmodell, das in Tabelle 3.15 und in Abbildung 3.9 dargestellt ist, wurden die Faktoren Risikovariante ($F=0,782$; $p=0,378$) und Alter des Vaters ($F=1,309$; $p=0,254$) und die Kofaktoren Alter der Mutter ($F=0,143$; $p=0,706$), Alter ($F=1,213$; $p=0,272$) und Geschlecht ($F=2,855$; $p=0,093$) mit eingeschlossen. Das Modell klärt 1% der Varianz auf (kor. R-Quadrat 0,013). Die Interaktion zwischen CACNA1C rs1006737 und dem Alter des Vaters ist nicht signifikant ($F=2,957$; $p=0,087$). Man kann jedoch von einem positiven Trend sprechen, der gegensätzlich zur gestellten Hypothese läuft. Der Effekt des Alters des Vaters ist in der Nicht-Risikoallelgruppe GG zu beobachten.

Tabelle 3.14: **Deskriptive Statistik der Gen-Umwelt-Interaktion zwischen CACNA1C rs1006737 und dem Alter des Vaters**

Allelgruppe	Alter des Vaters	Mittelwert	Standardabweichung	N
GG	Jüngere Väter	2.94	2.437	35
	Ältere Väter	3.93	2.866	42
	Gesamt	3.48	2.708	77
AG/AA	Jüngere Väter	3.92	2.920	59
	Ältere Väter	3.68	2.791	57
	Gesamt	3.80	2.847	116
Gesamt	Jüngere Väter	3.55	2.777	94
	Ältere Väter	3.79	2.811	99
	Gesamt	3.67	2.790	193

Abhängige Variable: SPQ-B Summenwert

Tabelle 3.15: **Interaktionsmodell der Gen-Umwelt-Interaktion zwischen CACNA1C rs1006737 und dem Alter des Vaters**

Quelle	Quadrat-summe vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig-nifikanz	Partiel-les Eta-Quadrat
Korrigiertes Modell	64,932(b)	6	10.822	1.408	0.214	0.043
Konstanter Term	14.794	1	14.794	1.925	0.167	0.010
Alter	9.323	1	9.323	1.213	0.272	0.006
Geschlecht	21.940	1	21.940	2.855	0.093	0.015
Alter der Mutter	1.099	1	1.099	0.143	0.706	0.001
Allelgruppe	6.009	1	6.009	0.782	0.378	0.004
Alter des Vaters	10.062	1	10.062	1.309	0.254	0.007
Interaktion Allelgruppe* Alter Vater	22.729	1	22.729	2.957	0.087	0.016
Fehler	1'429.503	186	7.686			
Gesamt	4'099.000	193				
Korrigierte Gesamt-variation	1'494.435	192				

Abhängige Variable: SPQ-B Summenwert

a. Unter Verwendung von Alpha = ,05 berechnet

b. R-Quadrat = ,043 (korrigiertes R-Quadrat = ,013)

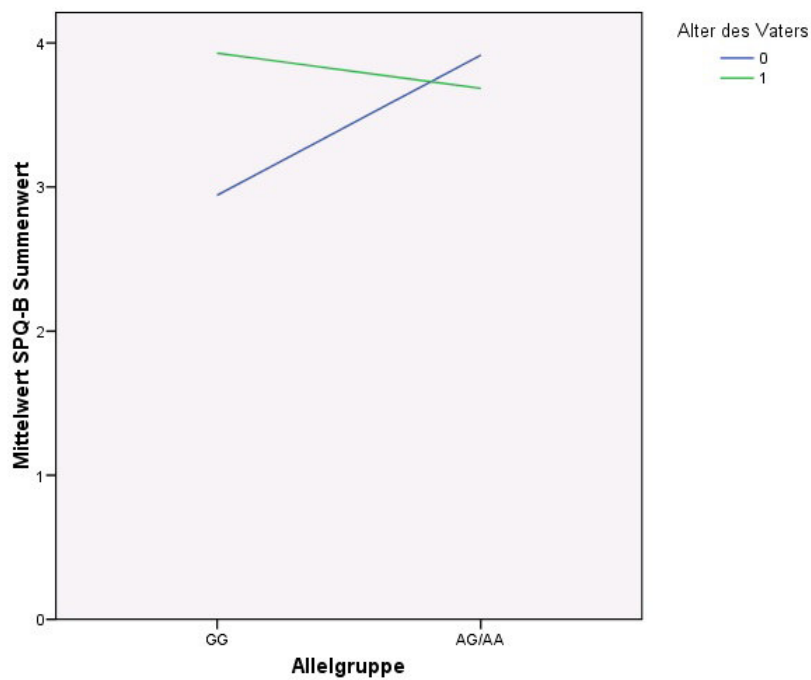


Abbildung 3.9: **Gen-Umwelt-Interaktion zwischen CACNA1C rs1006737 und Alter des Vaters**

0(blau)=Väter unter 31 Jahren

1(grün)=Väter über 31 Jahren

Zu sehen ist ein positiver Trend ($p=0,087$) dahingehend, dass in der Nicht-Risikoallelgruppe GG Probanden mit Vätern über 30 Jahren bei Geburt höhere SPQ-B Mittelwerte erreichen, als Probanden mit jüngeren Vätern. In der Gruppe der Risikoallelgruppe AA/AG sind geringfügig höhere SPQ-B Mittelwerte der Probanden zu verzeichnen, die bei Geburt jüngere Väter hatten.

4 Diskussion

4.1 Darstellung der zentralen Ergebnisse

Untersucht wurde der Einfluss der genetischen Risikovariante CACNA1C rs1006737 (A-Allel) und der Umweltrisikofaktoren Kindheitstraumata, Urbanizität, Geburtssaison und das Alter des Vaters bei Geburt auf die Schizotypie bei gesunden Probanden. Hierbei wurde zunächst der Effekt der einzelnen Risikofaktoren auf die Schizotypie als Vulnerabilitätsmarker für die Schizophrenie ermittelt. Weiterhin wurden Gen-Umwelt-Interaktionen zwischen dem Risikoallel und je einem Umweltfaktor und deren gemeinsamer Effekt auf die Schizotypie untersucht.

Zunächst wurde der Einfluss der genetischen Risikovariante CACNA1C rs1006737 (A-Allel) auf schizotype Merkmale ermittelt. Hier zeigte sich kein signifikanter Effekt.

Bei der Betrachtung der Umweltfaktoren fand sich, dass das Erleben von Kindheitstraumata einen direkten Effekt auf schizotype Merkmale der Probanden hatte. Probanden die angaben zwischenmenschliche Traumata in der Kindheit erlebt zu haben erreichten höhere Punktzahlen auf dem SPQ-B. Zudem konnte ein Dosis-Effekt beobachtet werden. Mit zunehmender Anzahl an traumatischen Erlebnissen stiegen auch die Schizotypiemittelwerte. In der Gen-Umwelt-Interaktion zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Effekt. Das gemeinsame Vorliegen des Risikoallels CACNA1C rs1006737 (A-Allel) und Kindheitstraumata führte zu einem vermehrten Vorliegen von schizotypen Merkmalen bei gesunden Probanden. Für den Umweltfaktor Geburtssaison konnte kein signifikanter Haupteffekt auf die Schizotypie ermittelt werden. Hier zeigte sich aber in der Gen-Umwelt-Interaktionen ein signifikanter Zusammenhang. Das gemeinsame Vorliegen des Risikoallels CACNA1C rs1006737 (A-Allel) und Geburt in den Monaten Dezember bis März führt zu einem vermehrten Vorliegen von schizotypen Merkmalen bei gesunden Probanden.

Für die Umweltrisikofaktoren Urbanizität konnten kein signifikanter Haupteffekt und keine Gen-Umwelt-Interaktion ermittelt werden. Auch der Umweltfaktor Alter des Vaters zeigte weder einen signifikanten Haupteffekt noch eine Gen-Umwelt-Interaktion.

4.2 CACNA1C rs1006737 und Kindheitstrauma

Es konnte ein signifikanter Haupteffekt von Kindheitstraumata auf die Schizotypie gemessen werden. Damit ist die Hypothese bestätigt, dass Probanden, mit traumatische Erfahrungen in der Kindheit höhere Schizotypiemittelwerte erreichen, als Probanden die keine traumatischen Erfahrung in der Kindheit gemacht haben. Die Ergebnisse deuten somit darauf hin, dass traumatische Erlebnisse in der Kindheit ein Risikofaktor für die Entstehung schizotyper Persönlichkeitsmerkmale sind. Diese Beobachtung ist konsistent mit Ergebnissen die zeigen, dass misshandelte Personen höhere Werte auf Schizophrenie- und Paranoidskalen erreichen (Read et al., 2005). Somit lässt sich weiterhin vermuten, dass diese Ergebnisse ebenfalls auf ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Schizophrenie hindeutet, womit zahlreiche Studien, die genau diesen Zusammenhang zwischen Kindheitstraumata und Schizophrenie beobachteten, bestätigt werden (Read et al., 2005; Uçok and Bikmaz, 2007; van Os et al., 2008). Schlosser und Kollegen diskutieren einen Mechanismus indem ein Kind, das durch Misshandlung oder Vernachlässigung lernt, in ständiger Wachsamkeit gegenüber seinem Umfeld lebt. Im Verlauf führt dies in harmlosen Stresssituationen zu einer Überinterpretation, die in einem Gefühl der Bedrohung und Verfolgung resultieren (Schlosser et al., 2012).

Neben dem Haupteffekt von Kindheitstraumata auf die Schizotypie zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit einen Dosis-Effekt. Je mehr traumatische Erfahrung die Probanden machten, desto höhere Schizotypiemittelwerte erreichen sie. Vorangegangene Studien konnten diese Dosis-Wirkung-Beziehung für körperliche Misshandlung in Bezug auf das Vorliegen von psychischen Erkrankungen im Erwachsenenalter zeigen (Sugaya et al., 2012; Spauwen et al., 2006a). Je häufiger ein Kind eine traumatische Erfahrung macht, desto eher entwickelt es eine Psychopathologie und desto eher erkrankt es an einer Angststörung, Depression (Copeland et al., 2007), Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, Posttraumatischen Belastungsstörung, Bipolarer Störung (Sugaya et al., 2012) oder Schizophrenie (Read et al., 2005; Uçok and Bikmaz, 2007). Uçok und Kollegen konnten in ihrer Studie eine erhöhte Traumaprävalenz für Patienten mit ersten Episoden von Schizophrenie feststellen. Dabei korrelierte die Schwere des Traumas mit der Schwere der Symptome, wobei ausschließlich die positiv Symptomatik und nicht die negativ Symptomatik betroffen war. Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen emotionalem Missbrauch, körperlicher Vernachlässigung und der Schwere von Halluzinationen festgestellt werden (Uçok and Bikmaz, 2007). Der in dieser Arbeit gefundene Dosis-Effekt von Kindheitstraumata auf die Schizotypie bestätigt und ergänzt diese Ergebnisse. Je mehr traumatische Erfahrungen die Probanden machten, desto ausgeprägter die schizotypen Merkmale und folglich um so höher das Risiko an

einer Schizophrenie zu erkranken.

Weiter zeigen die Ergebnisse, dass es neben dem Haupteffekt von Kindheits-traumata auf Schizotypie ebenfalls zu einer Gen-Umwelt-Interaktion mit dem Risikoallel im CACNA1C Gen kommt. Das Risikoallel allein hatte keine signifi-kante Auswirkung auf das Vorliegen von Schizotypie, d.h. Probanden mit dem A-Allel für CACNA1C rs1006737 zeigten kein vermehrtes Auftreten von schizo-typhen Merkmalen. Bei gemeinsamen Vorliegen der genetischen Risikovariante und Kindheitstraumata konnte jedoch eine Interaktion nachgewiesen werden. Für den SNP rs1006737 im CACNA1C Gen wird ein Effekt somit erst in Inter-aktion mit dem weiteren Risikofaktor Kindheitstrauma signifikant. Die Effekt-stärke der Interaktion ($\eta_p^2=0,021$) ist jedoch geringer, als die Effektstärken der Haupteffekte Kindheitstrauma ($\eta_p^2=0,041$) und wird wahrscheinlich von der Ef-fektstärke der Risikovariante ($\eta_p^2=0,005$) herabgesetzt. Dies deutet darauf hin, dass es in der Interaktion der beiden Risikofaktoren zu keinem synergistischen Effekt kommt, die beiden Risikofaktoren sich also nicht gegenseitig verstärken. Vielmehr wird die Effektstärke von Kindheitstraumata durch Einbeziehen der genetischen Risikovariante abgeschwächt. Das Ergebnis ist somit zwar größ- tenteils durch den Haupteffekt der Kindheitstraumata auf Schizotypie zu er- klären, die Interaktion bleibt dennoch signifikant ($p=0,040$).

Read und Kollegen entwickelten ein Modell zur traumabedingten Entwicklungs- störung des Nervensystems (TN Modell) (Read et al., 2001, 2005). Es vereint bis dato gewonnene wissenschaftliche Erkenntnisse in einem Modell und bein- haltet Trauma als konkrete Ursache für Veränderungen in der Gehirnentwick- lung. Es stützt sich auf die Beobachtung, dass Gehirnveränderungen, die bei Schizophreniepatienten beobachtet wurden, auch bei traumatisierten Perso- nen gefunden werden. Hierzu gehören Veränderungen am Hippocampus, zere- brale Atrophie, Ventrikelvergrößerung und eine aufgehobene zerebrale Asym- metrie. Diese Veränderungen bleiben bis ins Erwachsenenalter bestehen. Seit der Veröffentlichung des Modells zur traumabedingten Entwicklungsstörung wurden weitere Hinweise gefunden die zeigen, dass Kindheitstraumata zu an- haltenden Veränderungen in der Hypothalamus-Hypophysen-Achse, dem Do- paminsystem und im Hippocampus führen (Read et al., 2005). Kempton und Kollegen warfen ganz konkret die Frage der Beteiligung von CACNA1C an der Gehirnentwicklung auf, nachdem sie einen erhöhten Anteil an grauer Substanz bei Risikoallelträgern fanden (Kempton et al., 2009). Ordnet man die Interakti- on zwischen CACNA1C rs1006737 und Kindheitstraumata in das Vulnerabilitäts- Stress-Modell ein, lässt sich von einer durch CACNA1C rs1006737 vermittelten Vulnerabilität ausgehen. Es kommt vermutlich zu Veränderungen im Calcium- kanal im ZNS, für den CACNA1C kodiert. Der in einem Intron des CACNA1C Gen gelegene SNP rs1006737 hat wahrscheinlich Auswirkungen auf dessen Transkription, Aktivität und somit auch indirekt auf dessen Funktion und even-

tuelle Funktionsstörungen (Bigos and Mattay, 2010; Rutter et al., 2006). Dies wiederum kann zu sichtbaren Veränderungen in der Gehirnentwicklung führen. Beruhend auf der Annahme des Vulnerabilitäts-Stress-Modells, dass Stressoren aufgrund genetischer Veränderungen eine verstärkte Wirkung ausüben, kommt es durch den Stressor Kindheitstraumata zu weiteren Veränderungen in der Gehirnentwicklung.

Konkret scheint hier der Hippocampus Schnittstelle der Gen-Umwelt-Interaktion CACNA1C rs1006737 und Kindheitstraumata zu sein. Der Calciumkanal für den CACNA1C kodiert wird im ZNS vor allem im Hippocampus exprimiert (Cassatelli et al., 2010; Bhat et al., 2012). Ergebnisse von Studien zeigen, dass bei Vorliegen des Risikoallels CACNA1C rs1006737 Veränderungen in der Emotionsverarbeitung und Gedächtnisdefizite festzustellen sind, beides Prozesse die im Hippocampus stattfinden (Bigos and Mattay, 2010; Wessa et al., 2010; Jørgensen et al., 2011; Erk and Meyer-Lindenberg, 2010; Krug et al., 2014).

Das Modell zur traumabedingten Entwicklungsstörung des Nervensystems beschreibt ebenfalls diese durch Kindheitstraumata bedingten Veränderungen im Hippocampus (Read et al., 2005). Im Rahmen des Vulnerabilitäts-Stress-Modells kann von einer durch das Vorliegen des Risikoallels CACNA1C rs1006737 erhöhten Vulnerabilität im Hippocampus ausgegangen werden. Durch den Stressor Kindheitstrauma kommt es dann zu Veränderungen am bereits vorgeschädigten Hippocampus, wodurch die Erkrankung an einer Schizophrenie begünstigt wird.

4.3 CACNA1C rs1006737 und Geburtssaison

In großen Studien zur Untersuchung von Umweltrisikofaktoren für die Schizophrenie konnte die Geburt in Winter- und Frühlingsmonaten als Risikofaktor identifiziert werden (Torrey et al., 1997; Mortensen et al., 1999; Pedersen, 2001; Davies et al., 2003). In dieser Studie mit verhältnismäßig kleinem Probandenkollektiv konnte dies nicht gezeigt werden.

Es konnte weder ein Effekt des Risikoallels CACNA1C rs1006737 noch der Geburtssaison auf die Schizotypie nachgewiesen werden. Vor diesem Hintergrund ist es besonders interessant, dass sich bei gleichzeitigem Vorliegen beider Risikofaktoren eine Gen-Umwelt-Interaktion zeigt. Es konnte eine hochsignifikante ($p=0,003$) Interaktion des Risikoallel CACNA1C rs1006737 mit der Geburtssaison auf die Schizotypie beobachtet werden. Dabei betrug die Effektstärke ($\eta_p^2=0,046$). Dies entspricht nach der Einteilung von Cohen einem schwachen bis mittlerem Effekt. Die Effektstärken der einzelnen Umweltfaktoren lag bei ($\eta_p^2=0,016$) für die genetische Risikovariante und bei ($\eta_p^2=0,004$) für die Geburtssaison. Aus den beiden schwachen Effekten der einzelnen Risi-

kofaktoren wird bei Vorliegen beider Risikofaktoren ein nahezu mittlerer Effekt. Die Interaktion der beiden Umweltfaktoren beruht damit auf einem synergistischen Effekt. Die Hypothese, dass Probanden der Risikogruppen AA/AG und Geburt in den Risikomonaten vermehrt schizotype Merkmale aufweisen, als Probanden mit GG Genotyp und Geburt in Nicht-Risikomonaten, konnte somit bestätigt werden. Es ist zu vermuten, dass eine erhöhte Schizotypie durch die Interaktion von CACNA1C rs1006737 und der Geburtssaison auch bedeutet, dass das Risiko an einer Schizophrenie zu erkranken durch ein Zusammenwirken der beiden Risikofaktoren erhöht ist.

Meist werden Gen-Umwelt-Interaktionsstudien anhand von Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien durchgeführt. Hierbei wird nicht, wie in dieser Studie, ein bestimmtes Gen oder ein bestimmter Polymorphismus untersucht, sondern der Effekt der Gesamtheit der Gene betrachtet (van Os et al., 2008). Dabei beruft man sich auf die Konkordanzraten von Zwillingen, die für monozygote Zwillinge bei 50% liegt (Cardno and Gottesman, 2000). Somit erzielt man eine hohe, aber unspezifische Evidenz für den Einfluss von Genetik- und Umweltfaktoren (van Os et al., 2008). In dieser Studie hingegen wird ein spezifischer Polymorphismus untersucht, der nur einen kleinen Anteil an dem gesamten genetischen Risiko hat. Dies bedeutet, dass nicht signifikante Ergebnisse nicht verwunderlich sind, signifikante Ergebnisse aber um so interessanter. Es ist bemerkenswert, dass bereits bei Vorliegen eines einzigen Risikopolymorphismus im Zusammenwirken mit einem Umweltfaktor, vermehrt schizotype Merkmale zu verzeichnen sind. Dies lässt vermuten, dass es bei Vorliegen multipler genetischer und umweltbedingter Risikofaktoren zu einem noch stärkeren Effekt auf die seelische Gesundheit kommen wird. Hinzu kommt, dass es sich bei dem vorliegenden Probandenkollektiv um gesunde Probanden handelte und das bereits bei diesen Effekte der Umweltfaktoren sichtbar werden.

Als zugrundeliegenden Mechanismus für die Gen-Umwelt-Interaktion zwischen CACNA1C rs1006737 und den Geburtsmonaten kann man einen synergistischen Effekt in der gemeinsamen Endstrecke von Entwicklungsprozessen im Gehirn vermuten. Der Effekt von CACNA1C rs1006737 auf die Gehirnentwicklung wurde bereits erläutert. Auch für die Geburtssaison gibt es Hinweise, dass sie Auswirkung auf die Gehirnentwicklung hat. Bislang wird von der Geburtssaison nur als stellvertretender Risikofaktor für noch unbekannte Ursachen ausgegangen. Ihr zugrunde liegend können ein oder mehrere Einflüsse aus der Prä- oder Postnatalen Periode sein. Diskutiert wird neben perinatalen, viralen Infektionen aktuell auch die Vitamin D Hypovitaminose (Davies et al., 2003), (McGrath et al., 2010). Die Vitamin D Hypothese besagt, dass abhängig vom Breitengrad die Intensität der Sonneneinstrahlung schwankt und damit auch der UVB Strahlung, die an der Aktivierung von Vitamin D in der Epidermis betei-

ligt ist (McGrath et al., 2010). Je weniger Sonneneinstrahlung also vorhanden ist, desto weniger aktives Vitamin D ist vorhanden. Tiermodelle konnten zeigen, dass aber gerade Vitamin D an der Hirnentwicklung beteiligt ist (McGrath et al., 2010). Bei Ratten, die einer kontinuierlichen Hypovitaminose D in ihrer pränatalen Phase ausgesetzt waren, konnten Veränderungen in der Gehirnfunktion wie auch in der Gehirnstruktur beobachtet werden. Gleichzeitig gibt es Hinweise auf eine veränderte dopaminerge Wirkung. Weiterhin berichten McGrath und Kollegen von einem Zusammenhang zwischen neonatalen Vitamin D Status und dem Risiko an einer Schizophrenie zu erkranken (McGrath et al., 2010).

Vor dem Hintergrund des Vulnerabilitäts-Stress-Modells zeigen die Ergebnisse für die Gen-Geburtssaison-Interaktion eine durch CACNA1C rs1006737 vermittelte Vulnerabilität, die wie bereits beschrieben, über den Calciumkanal zu Veränderungen in der Gehirnentwicklung führen kann. Bei gemeinsamen Vorliegen der beiden Risikofaktoren scheint der Polymorphismus also die Anfälligkeit gegenüber dem durch die Geburtssaison vermittelten Stressor zu erhöhen. Anders ausgedrückt senkt CACNA1C rs1006737 die Reizschwelle gegenüber diesem Umweltfaktor. Es ist zu vermuten, dass es auf diesem Wege sowohl durch CACNA1C rs1006737 wie auch aufgrund der Geburtssaison zu Veränderungen in der Gehirnentwicklung kommt, was wiederum in einem erhöhten Vorliegen schizotyper Merkmale resultiert und dadurch die Erkrankung an einer Schizophrenie begünstigt.

Die Beteiligung von Vitamin D am Schizophrenierisiko würde ebenfalls die Umweltfaktoren Urbanizität und Migration erklären (McGrath et al., 2010). Personen die in Städten leben, sind aufgrund geringerer Aktivitäten weniger im Freien und folglich einer geringeren UVB Dosis ausgesetzt. Weiterhin ist bekannt, dass Migranten, besonders dunkelhäutige, häufiger unter Hypovitaminose D leiden (McGrath et al., 2010).

Die hier beobachtete Gen-Geburtssaison-Interaktion liefert ebenfalls Hinweise auf die Bedeutung und Möglichkeiten in der Prävention von schizotypen Merkmalen und im weiteren Verlauf eventuell auch in der Prävention einer Schizophrenie. Hierzu müssen jedoch zunächst die biologischen Mechanismen, die dem Risikofaktor Geburtssaison zugrunde liegen, sicher identifiziert werden. Der Schutz einer Hypovitaminose D oder einer Influenzainfektion in der Schwangerschaft hätte in genetisch vulnerablen Personen, somit Auswirkungen auf die Entwicklung von schizotypen Merkmalen und senkt somit wahrscheinlich auch das Risiko einer späteren Schizophrenieerkrankung.

4.4 CACNA1C rs1006737 und Urbanizität

Eine Vielzahl von Studien konnte einen Effekt des Urbanizitätsgrades auf das Erkrankungsrisiko für psychotische Störung, zu denen auch die Schizophrenie gehört, feststellen (Krabbandam and van Os, 2005; Lederbogen et al., 2011). An Orten mit hoher Einwohnerzahl ist auch das Auftreten von Psychose-ähnliche-Phänomene wie Schizotypie erhöht (Spauwen et al., 2006b; Krabbandam and van Os, 2005; Stefanis et al., 2004; van Os et al., 2001).

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen keinen signifikanten Haupteffekt von Urbanizität auf schizotype Merkmale. Probanden, die in großen Städten aufwuchsen weisen keine vermehrten schizotypen Merkmale auf. Die zu Beginn gestellte Hypothese, dass die Urbanizität einen Effekt auf Schizotypie hat, kann somit nicht bestätigt werden. Ein Grund hierfür mag die verhältnismäßig geringe Gruppengröße sein. Anzumerken ist ebenfalls, dass die Rekrutierung der Probanden ausschließlich in Marburg und in der näheren Umgebung statt fand. Marburg gehört mit einer Einwohnerzahl von rund 80.000 Einwohnern zu der Gruppe von Orten mittlerer Größe, womit lediglich ein leicht erhöhtes Erkrankungsrisiko besteht. Da es sich bei diesem Probandenkollektiv jedoch hauptsächlich um Studierende handelte, die nach Abschluss des Abiturs mit ca. 19 Jahren, aus größeren und kleineren Orten nach Marburg zogen, ist trotzdem von einer ausreichenden Varianz im Grad der Urbanizität in der vulnerablen Phase vor dem 18 Lebensjahr auszugehen.

Stefanis und Kollegen kamen zu dem Schluss, dass Personen, die im städtischen Umfeld leben, vermehrt auf ein enges soziales Netzwerk zurückgreifen (Stefanis et al., 2004). Somit sind sie zwar einerseits einem Risikofaktor, andererseits aber auch einem protektiven Faktor ausgesetzt, wodurch der Effekt des Risikofaktors abgeschwächt werden kann. Im Vulnerabilitäts-Stress-Modell spricht man in einem solchen Fall von einer Moderationsvariablen (Stamm and Bühler, 2001). Diese kann Effekte von Stressoren bzw. Umweltfaktoren abschwächen. Möglicherweise trifft dies auch auf die hier gewählte Stichprobe zu. Bei der Stichprobe handelt es sich hauptsächlich um Studierende, die vermutlich größtenteils auf ein gutes soziales Netzwerk unter Kommilitonen und Freunden zurückgreifen können. Auch wenn dieser protektive Faktor des sozialen Netzwerkes nicht zeitgleich mit dem Risikofaktor auftritt, so ist doch zu vermuten, dass er die Schizotypie beeinflusst.

Weiterhin wurde die Gen-Umwelt-Interaktion zwischen der genetischen Risiko-variante CACNA1C rs1006737 und der Urbanizität untersucht. Die Ergebnisse wiesen auf keinen signifikanten Effekt in der Interaktion dieser beiden Faktoren hin. Die Schizotypie bleibt also auch bei Vorliegen beider Risikofaktoren unverändert. Die zu Beginn gestellte Hypothese, dass Probanden der Risikogruppen AA/AG, die in großen Städten aufgewachsen sind, höhere Schizoty-

piemittelwerte erzielen, als Probanden mit GG Genotyp die in kleinen Städten aufgewachsen sind, kann nicht bestätigt werden.

Ähnlichen Studien konnten zeigen, dass Personen, bei denen bereits ein genetisches Risiko vorlag und die zusätzlich an Orten hoher Urbanizität aufwuchsen ein erhöhtes Risiko für eine psychotische Störung zu finden war (Van Os et al., 2003; van Os et al., 2004; Weiser et al., 2007; Spauwen et al., 2006b). Diesen Studien ist gemeinsam, dass das genetische Risiko anhand stellvertretender Merkmale wie einer positiven Familienanamnese von psychotischen Störungen (Van Os et al., 2003; van Os et al., 2004), psychometrisch erhobener Psychoseanfälligkeit und soziale und kognitive Beeinträchtigung erhoben wurde (Spauwen et al., 2006b). In der vorliegenden Arbeit wurde anstatt stellvertretender Merkmale einen spezifischen Polymorphismus und dessen Interaktion mit Urbanizität untersucht. In seinem Reviewartikel betont van Os, dass einer der nächste Schritte in der Untersuchung von Gen-Urbanizitäts-Interaktionen der sein müsse, den hierbei involvierten genetischen Variationen auf den Grund zu gehen (van Os et al., 2008). Genau diesen Beitrag soll diese Arbeit leisten. Für CACNA1C rs1006737 konnte in diesem Probandenkollektiv keine Gen-Urbanizitäts-Interaktion gezeigt werden.

4.5 CACNA1C rs1006737 und Alter des Vaters

Große Studien konnten zeigen, dass ein fortgeschrittenes Alter des Vaters ein Risikofaktor für Schizophrenie des Kindes ist (Malaspina et al., 2001; Zammit, 2003; Sipos et al., 2004; Byrne et al., 2003). Die Ergebnisse dieser kleinen Studie zeigen keinen signifikanten Haupteffekt des Alter des Vaters auf schizotype Merkmale. Die Hypothese, dass Personen mit älteren Vätern höhere Schizotypiemittelwerte erreichen, konnte nicht bestätigt werden. Ursache könnte die in dieser Arbeit gewählte Definition von hohem Alter und dem damit verbundenen Grenzwert von 31 Jahren sein. Gesellschaftlich betrachtet ist ein Alter von 31 Jahren für eine Vaterschaft nicht hoch, sondern entspricht einem natürlichen Altern um Vater zu werden. Biologisch hingegen konnte in Studien gezeigt werden, dass das Erkrankungsrisiko für Schizophrenie ab einem Alter des Vaters von 30 Jahren zu steigen beginnt. Passend hierzu lag in diesem Probandenkollektiv der Mediansplit am Alter des Vaters bei 31 Jahren, womit dieser als Grenzwert festsetzten wurde. Erst im Alter eines Vaters von 50 Jahren ist jedoch eine Risikosteigerung um das Dreifache erreicht (Malaspina et al., 2001), (Byrne et al., 2003). In der Risikogruppe sind 90% der Väter unter 40 Jahren, womit zwar ein erhöhtes Risiko vorliegt, dieses jedoch nur geringgradig erhöht ist. Lediglich ein Vater der Probanden ist über 50 Jahre, wonach die Gruppe, bei denen das Alter des Vaters einen schwerwiegenderen Effekt

haben könnte, extrem klein ist.

Die Gen-Umwelt-Interaktion zeigte keine signifikante Assoziation zwischen CACNA1C rs1006737 und dem Alter des Vaters. Es konnte jedoch ein positiver Trend ($p=0,087$) beobachtet werden, der genau gegensätzlich zu der erwarteten Richtung verläuft. Der Unterschied in der Höhe der Schizotypiemittelwerte ist besonders deutlich in der Nicht-Risikoallelgruppe GG. Hier haben Personen mit älteren Vätern höhere Werte als Personen mit jüngeren Vätern. Dieser Unterschied ist in der Risikogruppe kaum noch vorhanden und die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich der Effekt in der Risikogruppe umdreht. Personen mit jüngeren Vätern und dem Risikogen haben – wenn auch nur geringfügig – höhere Schizotypiemittelwerte. Das Vorliegen der Risikovariante scheint somit nicht den erwarteten Effekt im Zusammenwirken mit dem Alter des Vaters zu haben und die Hypothese, dass Probanden, mit der Risikogruppen und Vätern, die bei Geburt der Probanden über 30 Jahre waren, höhere Werte in Schizotypie erzielen als Probanden mit GG Genotyp und Vätern, die bei Geburt 30 Jahre und jünger waren, konnte nicht bestätigt werden.

4.6 Limitation dieser Studie

Das Probandenkollektiv mit 202 Probanden ist für eine genetische Studie relativ klein. Grund für diese Gruppengröße ist, dass die Daten im Rahmen einer fMRT Studie erhoben wurden. Hier ist eine Gruppengröße mit rund 200 Probanden im Vergleich zu anderen Brainimaging Studien sehr groß. Vorteil einer großen Gruppengröße ist, dass zuverlässiger Aussagen auf die Gesamtbevölkerung übertragen werden können. Diese Studie kann deswegen als explorative Studie angesehen werden und liefert erste Hinweise auf das Zusammenwirken von CACNA1C rs1006737 und den verschiedenen Umwelteinflüssen (Dempfle et al., 2008). Die beobachteten Gen-Umwelt-Interaktion sollten durch Replikationsstudien anhand größerer Samples weiter exploriert werden. Die Dichotomisierung der Umweltfaktoren ermöglicht einen direkten Vergleich einer Risiko und Nicht-Risikoallelgruppe, er geht jedoch gleichzeitig mit einem Varianzverlust einher.

Am Beispiel der Urbanizität wurde deutlich, dass ein tragendes soziales Netzwerk als möglicher protektiver Faktor relevant ist (Selten and Cantor-Graae, 2005). Diese protektiven Faktoren werden demnach zu konfundierenden Faktoren, für die in dieser Studie jedoch nicht kontrolliert werden konnte, da sie nicht ausreichend erfasst wurden oder nicht bekannt waren.

Endpunkt oder Zielgröße in dieser Studie war nicht, wie in vorangegangenen Studien die Schizophrenieerkrankung, sondern die Schizotypie als Vulnerabilitätsmarker für eine Schizophrenie und präklinisches Merkmal (Miller et al.,

2002). Trotzdem ist Schizotypie nicht deterministisch für die Erkrankung an einer Schizophrenie. Dies bedeutet, dass nicht jede Person mit einer ausgeprägten Schizotypie später an einer Schizophrenie erkrankt. Somit ist die Aussagekraft der Zielgröße Schizotypie schwächer als die Zielgröße einer vorhandenen Erkrankung. Vorteil der Zielgröße Schizotypie ist ein Erkenntnisgewinn über die möglicherweise präklinische Phase der Schizophrenie und die hierzu führenden Faktoren. Dies macht ein frühes Erkennen und Eingreifen vor Krankheitsbeginn möglich.

Bedacht werden muss ebenfalls, dass die Zielgröße Schizotypie anhand eines Selbsteinschätzungs-Fragebogen, dem SPQ-B, erhoben wurde. Hierbei muss von einer guten Selbstreflektion und Ehrlichkeit der Probanden beim Beantworten der Fragen ausgegangen werden. Dies kann jedoch nicht garantiert werden und ist von Proband zu Proband verschieden. Des Weiteren handelt es sich um eine subjektive und nicht objektive Einschätzung der Schizotypie.

4.7 Ausblick

Durch die Ergebnisse dieser Arbeit konnten wichtige Zusammenhänge zwischen dem genetischen Risiko durch CACNA1C rs1006737 und Umwelteinflüssen im Hinblick auf schizotype Merkmale, einem Vulnerabilitätsmarker für die Schizophrenie, hergestellt werden. Neben dem hier untersuchten Polymorphismus wurden bereits zahlreiche Kandidatengene für die Schizophrenie identifiziert (Burton et al., 2007; Purcell et al., 2009; Craddock et al., 2005; Ripke and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014). Der nächste Schritt, um die multifaktoriell bedingte Genese der Schizophrenie zu verstehen, muss die Untersuchung dieser Gene und ihre Wechselwirkung zu bekannten Umweltrisikofaktoren sein. Auf diese Weise lässt sich womöglich ebenfalls differenzieren, welche der gefundenen Gene einen starken, welche einen schwächeren Effekt auf die Pathogenese ausüben und welche eine relevante Wirkstärke haben.

Weiterhin müssen die zugrundeliegenden Mechanismen der bekannten Umweltrisikofaktoren geklärt werden. Nur wenn die Wirkmechanismen der Umweltfaktoren bekannt sind, ist ein Eingreifen durch Prävention und neue therapeutische Ansätze möglich. Die Ergebnisse zeigen, dass die Geburtssaison einen Effekt auf Risikoallelträger hat. Diese Personengruppe würde womöglich davon profitieren, wenn der zugrundeliegende Mechanismus des Geburtssaisonrisikos bekannt wäre. Zeigen sich hier die Vitamin-D Hypovitaminose oder Influenzainfektion als stabile Ursachen, sind gute Angriffsziele in der Prävention geboten (McGrath et al., 2010; Disanto et al., 2012). Um valide Aussagen auf die Gesamtbevölkerung zu treffen sollten nachfolgende Untersuchungen

an einem ausreichend großen Probandenkollektiv durchgeführt werden.

5 Zusammenfassung

In den vergangenen Jahren wurde viel zur Ätiologie der Schizophrenie geforscht. In genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) wurden zahlreiche Gene identifiziert, die mit der Entstehung einer Schizophrenie in Verbindung gebracht werden konnten. Zu diesen Risikogenen gehört auch CACNA1C (Cradock et al., 2005; Burton et al., 2007; Ferreira et al., 2008; Ripke and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014). CACNA1C kodiert für einen Calciumkanal der unter anderem im ZNS exprimiert wird (Soldatov, 1994; Casamassima et al., 2010). Neben Risikogenen wurden auch Umweltrisikofaktoren entdeckt, die für die Entstehung einer Schizophrenie mitverantwortlich sind. Zu ihnen gehören: Kindheitstraumata, exzessiver Cannabisgebrauch in der Jugend, Migration, Geburtskomplikationen, Geburt in Wintermonaten, Urbanizität, hohes Alter des Vaters und Schädel-Hirn-Traumata (van Os et al., 2008). Da selten nur ein einziger Risikofaktor vorliegt, stellt sich die Frage, wie die einzelnen Risikofaktoren zusammen wirken und sich bei gemeinsamen Vorliegen auf das Erkrankungsrisiko einer Schizophrenie auswirken. Dies lässt sich anhand sogenannte Gen-Umwelt-Interaktionsstudien ermitteln. Vorangegangene Studien konnten zeigen, dass das Vorliegen des Persönlichkeitsmerkmals Schizotypie für eine erhöhte Vulnerabilität bezüglich einer Schizophrenie spricht (Linney et al., 2003; Miller et al., 2002). Somit bietet sich dieses messbare Persönlichkeitsmerkmal an, um Forschung im Rahmen von Früherkennung und subklinischen Stadien der Schizophrenie zu betreiben.

Ziel dieser Studie ist es, einen Beitrag zur Erforschung der präklinischen Phase der Schizophrenie zu liefern. Dazu wurde als genetischer Risikofaktor das A-Allel der Risikovariante rs1006737 im CACNA1C Gen untersucht. Als Umweltfaktoren interessierten Kindheitstraumata, Urbanizität, Geburtssaison und Alter des Vaters mit der Fragestellung wie sich die einzelnen Gen- und Umweltrisikofaktoren auf das Persönlichkeitsmerkmal Schizotypie auswirken. In einem zweiten Schritt wurden Gen-Umwelt-Interaktionen zwischen CACNA1C rs1006737 und je einem der vier Umweltfaktoren betrachtet und deren Auswirkung bei gemeinsamen Vorliegen auf die Schizotypie als Vulnerabilitätsmarker für Schizophrenie ermittelt.

Die Datenerhebung fand im Zeitraum Mai 2010 bis Dezember 2011 im Rahmen der Studie zum Thema „Cultural Neuroscience - Neurale Prozesse, soziale Inter-

aktion und gesellschaftliche Konflikte (Kernprojekt)“ an der Philipps-Universität in Marburg an der Lahn, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, statt. Es wurden 102 gesunde Männer (50,5%) zwischen 19 und 38 Jahren und 100 gesunde Frauen (49,5%) zwischen 19 und 32 Jahren untersucht. Anhand einer venösen Blutprobe wurden die Probanden genotypisiert und in die Gruppen CACNA1C Risikoallelgruppe AA/AG und CACNA1C Nicht-Risikoallelgruppe GG eingeteilt. Der Umweltrisikofaktor Kindheitstraumata wurde anhand des THQ (Trauma History Questionnaire) erhoben, Urbanizität, Alter des Vaters und Geburtssaison wurden ebenfalls durch Fragebögen ermittelt. Die Zielgröße Schizotypie als Vulnerabilitätsmarker für die Schizophrenie wurde mittels SPQ-B (Schizotypal Personality Questionnaire-Brief) erhoben. Mittels T-Test oder ANOVA wurden die Haupteffekte der Risikogenvariante CACNA1C rs1006737 und die Haupteffekte der einzelnen Umweltfaktoren auf die Schizotypie getestet. Anschließend wurde mittels zweifaktorieller Varianzanalyse der Effekt des gemeinsamen Vorliegens der Risikogenvariante rs1006737 und des jeweiligen Umweltrisikofaktors (Gen-Umwelt-Interaktion) auf die Ausprägung schizotyper Merkmale untersucht.

Die Ergebnisse zeigen einen signifikanten Haupteffekt des Umweltrisikofaktors Kindheitstrauma auf die Schizotypie ($p=0,006$). In den Gen-Umwelt-Interaktionen konnten zwei signifikante Zusammenhänge gezeigt werden. Bei gleichzeitigem Vorliegen des Risikoallels und Kindheitstraumata ($p=0,040$) und Risikoallel und Geburtssaison ($p=0,003$) wurden bei den Probanden vermehrt schizotype Merkmale erhoben. Es konnte kein signifikanten Haupteffekt des Risikoallels CACNA1C rs1006737 auf Schizotypie ($p=0,372$) festgestellt werden. Auch die Umweltfaktoren Urbanizität ($p=0,324$), Alter des Vaters ($p=0,544$) und Geburtssaison ($p=0,308$) zeigen keinen signifikanten Haupteffekt auf Schizotypie. Für die Gen-Umwelt-Interaktion zwischen CACNA1C rs1006737 und Alter des Vaters zeigte sich ein positiver Trend ($p=0,087$) in der gegensätzlich erwarteten Richtung nämlich in der Nicht-Risikoallelgruppe GG. Das gemeinsame Vorliegen des Risikoallels CACNA1C rs1006737 und des Umweltfaktors Urbanizität wies keine signifikante Interaktionen auf und führte bei gemeinsamen Vorliegen nicht zu vermehrtem Auftreten von schizotypen Merkmalen ($p=0,695$).

Für die vorliegende Stichprobe konnte bestätigt werden, dass allein durch das Vorliegen des Risikofaktors Kindheitstraumata schizotype Merkmale vermehrt vorkommen. Dies lässt vermuten, dass auch das Risiko an einer Schizophrenie zu erkranken erhöht ist. Eine signifikante Gen-Umwelt-Interaktion konnte für das gemeinsame Vorliegen von CACNA1C rs1006737 und Kindheitstraumata gezeigt werden, wobei das alleinige Vorliegen des Risikoallels keinen Einfluss auf die Schizotypie gezeigt hat. Weiterhin bestätigte sich die Annahme,

dass es zu einer Interaktion und einem synergistischen Effekt von CACNA1C rs1006737 und der Geburtssaison kommt. Zwei Risikofaktoren, die bei alleinigem Vorliegen keinen Einfluss auf die Schizotypie haben, verstärken sich bei gemeinsamen Vorliegen und führen zu einem vermehrten Vorliegen von schizotypen Merkmalen. Im Kontext des Vulnerabilitäts-Stress-Modells kann von einer erhöhten Vulnerabilität durch CACNA1C rs1006737 ausgegangen werden. Hierdurch können die Stressoren Kindheitstraumata oder Geburtssaison eine verstärkte Wirkung erzielen, was in einem erhöhten Vorliegen von schizotypen Merkmalen resultiert und die Erkrankung an einer Schizophrenie begünstigt. Es zeigte sich keine Gen-Umwelt-Interaktion bei gemeinsamen Auftreten der Risikovariante CACNA1C rs1006737 und Urbanizität. Dies ist insofern interessant, da in vorangegangenen Studien Gen-Urbanizitäts-Interaktionen gezeigt werden konnten (Van Os et al., 2003; van Os et al., 2004; Weiser et al., 2007; Spauwen et al., 2006b). Jedoch wurden in diesen Studien stellvertretende genetische Marker untersucht und nicht wie in dieser Arbeit ein konkretes Gen bzw. SNP. Interessant wäre weiterhin zu untersuchen, wie mehrere genetische Risikofaktoren und Umweltrisikofaktoren gleichzeitig wirken. Da für solche Interaktionsmodelle mit mehreren Faktoren schnell die statistische Aussagekraft fehlt, sind in Zukunft große multizentrische Studien notwendig, da nur diese zeigen können, ob Ergebnisse wie in dieser Studie stabil sind. Faktoren, die sich in diesem Kontext als stabil erweisen, können für präventive und therapeutische Maßnahmen relevant sein.

6 Abstract

In the past few years much research has been done on the aetiology of schizophrenia. Many genes associated with the risk of this disease were found in genome-wide association studies (GWAS), one of them being CACNA1C (Cradock et al., 2005; Burton et al., 2007; Ferreira et al., 2008; Ripke and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014), a gene encoding for a calcium channel and expressed in the CNS (Soldatov, 1994; Casamassima et al., 2010).

Beside the genetic risk factors for schizophrenia, environmental risk factors were identified such as: childhood trauma, excessive cannabis use during adolescence, migration, obstetric complications, birth in winter, growing up in an urban environment, having an older father and traumatic brain injury (van Os et al., 2008). Several risk factors often appear at the same time giving rise to the question how these risk factors interact and what their joint impact on schizophrenia is. Gene-environment studies are being conducted to examine these questions.

Previous studies have shown that the schizotypy personality trait is associated with an increased vulnerability for schizophrenia (Linney et al., 2003; Miller et al., 2002). Schizotypy can be assessed using a questionnaire, which is a helpful tool for research on schizophrenia, especially for early diagnosis and assessment of the subclinical state.

The aim of this study was to contribute to the research on the subclinical state of schizophrenia. The genetic risk factor CACNA1C rs1006737 (A-allele) was chosen for this purpose and environmental risk factors examined were childhood trauma, urbanicity, season of birth and age of father. The aim was to examine the impact of every individual risk factor on the schizotypal personality trait and the interaction between CACNA1C rs1006737 and each environmental risk factor. Here the joint impact of the gene and a specific environmental risk factor on schizotypal personality trait as a marker of vulnerability for schizophrenia was of specific interest.

Data collection was done from May 2010 to December 2011 as part of the study „Cultural Neuroscience - neuronal processes, social interaction and conflicts“ at the Philipps-University, Department of Psychiatry and Psychotherapy in Marburg (Lahn), Germany.

In total 102 healthy men (50,5%) between the ages of 19 and 38 and 100 healthy women (49,5%) between the ages of 19 and 32 participated in the study.

A venous blood sample was taken and the participant was genotyped and classified into CACNA1C risk allele group AA/AG or CACNA1C non-risk allele group GG.

The environmental risk factors were assessed using the THQ (trauma history questionnaire) for childhood trauma and a questionnaire for urbanicity, season of birth and age of father. The level of schizotypy of each participant was examined using the SPQ-B (Schizotypal Personality Questionnaire-Brief).

In a first step of statistical analysis, either a t-test or an ANOVA was used to analyse the main effect of the genetic risk factor CACNA1C rs1006737 as well as of each individual environmental risk factor on schizotypy. In a second step of statistical analysis, a two-factor variance analysis was used to examine the joint effect of the genetic risk factor CACNA1C rs1006737 and each environmental risk factor on schizotypy (gene-environment interaction).

A statistically significant effect of the environmental risk factor childhood trauma on schizotypy ($p=0,006$) was found. Looking at the gene-environment interaction, two significant interactions were seen: the effect of CACNA1C rs1006737 and childhood trauma ($p=0,040$), as well as the effect of CACNA1C rs1006737 and season of birth ($p=0,003$) on the schizotypal personality trait. No significant main effect of the genetic risk allele CACNA1C rs1006737 on schizotypy ($p=0,372$) was found. The environmental risk factors urbanicity ($p=0,324$), age of father ($p=0,544$) and season of birth ($p=0,308$) also showed no significant main effect on schizotypy. The gene-environment interaction between CACNA1C rs1006737 and the age of the father showed a positive trend for the group without the genetic risk (GG) ($p=0,087$). This is the opposite of the expected direction.

This study showed that childhood trauma leads to an increase of schizotypal personality trait. From this observation it can be assumed that the risk for schizophrenia is increased by this environmental risk factor. The risk allele itself did not show a main effect on schizotypy, however a significant gene-environment interaction was found for CACNA1C rs1006737 and childhood trauma. Furthermore, information on the interaction of the risk allele CACNA1C rs1006737 and individual environmental risk factors was collected. There was a significant interaction and synergistic effect of CACNA1C rs1006737 and season of birth on schizotypy. These two risk factors do not individually influence the risk for schizotypy significantly, but when occurring together, they mutually reinforce each other, resulting in higher levels of schizotypy.

In the context of the vulnerability-stress-model a higher vulnerability for schi-

zotypy can be assumed by the occurrence of CACNA1C rs 1006737 A-allele. Through this mechanism the stressors childhood trauma and season of birth have a higher impact on schizotypy resulting in a higher risk for schizophrenia. No significant gene-environment interaction between CACNA1C rs1006737 and urbanicity could be shown. Neither a main effect between these risk factors, nor an interaction could be observed. This is an interesting finding as previous studies have shown a gene-urbanicity interaction (Van Os et al., 2003; van Os et al., 2004; Weiser et al., 2007; Spauwen et al., 2006b). However these studies used representative genetic markers and not a specific gene or SNP as was the case in this study. Based on this sample the risk allele CACNA1C rs1006737 is not involved in a gene-urbanicity interaction.

It would be interesting to examine the interaction between multiple genetic and environmental risk factors in further studies. For studies with such interaction models and numerous variables, reaching statistical power could be challenging. It is therefore suggested that multicenter studies should be conducted to prove the stability of the findings of this study. Risk factors that can be proven stable in this context may be used in preventive and therapeutic measures.

Literaturverzeichnis

- B. Arts, C. Simons, and J. van Os. Evidence for the impact of the CACNA1C risk allele rs1006737 on 2-year cognitive functioning in bipolar disorder. *Psychiatric genetics*, 00(00):10–11, August 2012.
- H. Backes, B. Dietsche, A. Nagels, C. Konrad, S. H. Witt, M. Rietschel, T. Kircher, and A. Krug. Genetic variation in CACNA1C affects neural processing in major depression. *Journal of psychiatric research*, 53:38–46, June 2014.
- J. H. Barnett and J. W. Smoller. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience*, 164(1):331–43, November 2009.
- C. F. Barrett and R. W. Tsien. The Timothy syndrome mutation differentially affects voltage- and calcium-dependent inactivation of CaV1.2 L-type calcium channels. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(6):2157–62, February 2008.
- N. J. Bass, S. R. Datta, A. McQuillin, V. Puri, K. Choudhury, S. Thirumalai, J. Lawrence, D. Quested, J. Pimm, D. Curtis, and H. M. Gurling. Evidence for the association of the DAOA (G72) gene with schizophrenia and bipolar disorder but not for the association of the DAO gene with schizophrenia. *Behavioral and brain functions : BBF*, 5:28, January 2009.
- M. Berger. *Psychische Erkrankungen - Klinik und Therapie*. Elsevier GmbH, München, 3. edition, 2009.
- D. P. Bernstein, J. Stein, M. D. Newcomb, E. Walker, D. Pogge, T. Ahluwalia, J. Stokes, L. Handelsman, M. Medrano, D. Desmond, and W. Zule. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse & Neglect*, 27(2):169–190, February 2003.
- S. Bhat, D. T. Dao, C. E. Terrillion, M. Arad, R. J. Smith, N. M. Soldatov, and T. D. Gould. CACNA1C (Ca(v)1.2) in the pathophysiology of psychiatric disease. *Progress in neurobiology*, June 2012.
- K. L. Bigos and V. S. Mattay. Genetic variation in CACNA1C affects brain circuitries related to mental illness. *Archives of general psychiatry*, 67(9):939–945, 2010.

- P. R. Burton, D. G. Clayton, and L. R. Cardon. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*, 447(7145):661–78, June 2007.
- M. Byrne, E. Agerbo, and H. Ewald. Parental age and risk of schizophrenia: a case-control study. *Archives of general psychiatry*, 60(July 2003), 2003.
- A. G. Cardno and I. I. Gottesman. Twin Studies of Schizophrenia: From Bow-and-Arrow Concordances to Star Wars Mx and Functional Genomics. *American journal of medical genetics.*, 97(1):12–17, 2000.
- F. Casamassima, A. C. Hay, A. Benedetti, L. Lattanzi, G. B. Cassano, R. H. Perlis, J. H. Barnett, and J. W. Smoller. L-type calcium channels and psychiatric disorders: A brief review. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 153B(8):1373–90, November 2009.
- F. Casamassima, A. C. Hay, A. Benedetti, L. Lattanzi, G. B. Cassano, and R. H. Perlis. L-type calcium channels and psychiatric disorders: A brief review. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 153B(8):1373–90, December 2010.
- A. Caspi and T.E. Moffitt. Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nature reviews. Neuroscience*, 7(7):583–90, July 2006.
- A. Caspi, K. Sugden, T. E. Moffitt, A. Taylor, I. W. Craig, H.L. Harrington, J. McClay, J. Mill, J. Martin, A. Braithwaite, and R. Poulton. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science (New York, N.Y.)*, 301(5631):386–9, July 2003.
- J. Clouth. Kosten der Frühverrentung am Beispiel der Schizophrenie. *Psychiatr Prax*, 31:238–245, 2004.
- W. E. Copeland, G. Keeler, A. Angold, and E. J. Costello. Traumatic events and posttraumatic stress in childhood. *Archives of general psychiatry*, 64(5): 577–84, May 2007.
- N. Craddock, M. C. O'Donovan, and M. J. Owen. The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. *Journal of medical genetics*, 42 (3):193–204, March 2005.
- N. Craddock, M. C. O'Donovan, and M. J. Owen. Psychosis Genetics: Modeling the Relationship Between Schizophrenia , Bipolar Disorder, and Mixed (or Schizoaffective) Psychoses. *Schizophrenia bulletin*, 35(3):482–490, 2009.

- J. F. Crow. Review The high spontaneous mutation rate: Is it a health risk? *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, 94(August):8380–8386, 1997.
- G. Davies, J. Welham, D. Chant, E. F. Torrey, and J. McGrath. A Systematic Review and Meta-analysis of Northern Hemisphere Season of Birth Studies in Schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 29(3):587–593, 2003.
- A. Dempfle, A. Scherag, R. Hein, L. Beckmann, J. Chang-claude, and H. Schäfer. Gene-environment interactions for complex traits: definitions, methodological requirements and challenges. *European Journal of Human Genetics*, 16: 1164–1172, 2008.
- K. Depil, S. Beyl, A. Stry-Weinzinger, A. Hohaus, E. Timin, and S. Hering. Timothy mutation disrupts the link between activation and inactivation in Ca(V)1.2 protein. *The Journal of biological chemistry*, 286(36):31557–64, September 2011.
- B. Dietsche, H. Backes, D. Laneri, T. Weikert, S. H. Witt, M. Rietschel, J. Sommer, T. Kircher, and A. Krug. The impact of a CACNA1C gene polymorphism on learning and hippocampal formation in healthy individuals: a diffusion tensor imaging study. *NeuroImage*, 89:256–61, April 2014.
- H. Dilling, W. Mombour, and M.H. Schmidt. Weltgesundheitsorganisation, Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Klinisch-diagnostische Leitlinien. 5., durchges. u. erg. Auflage. Hans Huber-Verlag. 2005.
- G. Disanto, J. M. Morahan, and M. V. Lacey. Seasonal distribution of psychiatric births in England. *PloS one*, 7(4):7–10, 2012.
- A. C. Dolphin. Calcium channel diversity: multiple roles of calcium channel subunits. *Current opinion in neurobiology*, 19(3):237–44, June 2009.
- M. Duyme, A. C. Dumaret, and S. Tomkiewicz. How can we boost IQs of "dull children"? A late adoption study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(15):8790–4, July 1999.
- S. Erk and A. Meyer-Lindenberg. Brain function in carriers of a genome-wide supported bipolar disorder variant. *Archives of general psychiatry*, 67(8): 803–811, 2010.
- E. A. Ertel, K. P. Campbell, M. M. Harpold, F. Hofmann, Y. Mori, E. Perez-Reyes, A. Schwartz, T. P. Snutch, T. Tanabe, L. Birnbaumer, R. W. Tsien, and W. A. Catterall. Nomenclature of Voltage-Gated Calcium Channels. *Neuron*, 25: 533–535, September 2000.

M. A. R. Ferreira, M. C. O'Donovan, Y. A. Meng, I. R. Jones, D. M. Ruderfer, L. Jones, J. Fan, G. Kirov, R. H. Perlis, E. K. Green, J. W. Smoller, D. Grozeva, J. Stone, I. Nikolov, K. Chambert, M. L. Hamshere, V. L. Nimgaonkar, V. Moskvina, M. E. Thase, S. Caesar, G. S. Sachs, J. Franklin, K. Gordon-Smith, K. G. Ardlie, S. B. Gabriel, C. Fraser, B. Blumenstiel, M. Defelice, G. Breen, M. Gill, D. W. Morris, A. Elkin, W. J. Muir, K. A. McGhee, R. Williamson, D. J. MacIntyre, A. W. MacLean, Clair D. St, M. Robinson, M. Van Beck, A. C. P. Pereira, R. Kandaswamy, A. McQuillin, D. A. Collier, N. J. Bass, A. H. Young, J. Lawrence, I. N. Ferrier, A. Anjorin, A. Farmer, D. Curtis, E. M. Scolnick, P. McGuffin, M. J. Daly, A. P. Corvin, P. A. Holmans, D. H. Blackwood, H. M. Gurling, M. J. Owen, S. M. Purcell, P. Sklar, and N. Craddock. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nature genetics*, 40(9):1056–8, September 2008.

Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Krankheitskosten in Mio. Euro für Deutschland. (Gliederungsmerkmale: Jahre, Geschlecht, ICD10, Einrichtung), 2010. http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_PROC?_XWD_304/1/XWD_CUBE.DRILL/_XWD_332/D.946/14493 (abgerufen am 21.3.2013).

E. K. Green, D. Grozeva, I. Jones, L. Jones, G. Kirov, S. Caesar, K. Gordon-Smith, C. Fraser, L. Forty, E. Russell, M. L. Hamshere, V. Moskvina, I. Nikolov, A. Farmer, P. McGuffin, P. A. Holmans, M. J. Owen, M. C. O'Donovan, and N. Craddock. The bipolar disorder risk allele at CACNA1C also confers risk of recurrent major depression and of schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 15(10): 1016–22, October 2010.

E. K. Green, M. Hamshere, L. Forty, K. Gordon-Smith, C. Fraser, E. Russell, D. Grozeva, G. Kirov, P. Holmans, J. L. Moran, S. Purcell, P. Sklar, M. J. Owen, M. C. O'Donovan, L. Jones, I. R. Jones, and N. Craddock. Replication of bipolar disorder susceptibility alleles and identification of two novel genome-wide significant associations in a new bipolar disorder case-control sample. *Molecular psychiatry*, pages 1–6, October 2012.

L. Haddad and A. Meyer-Lindenberg. Social environmental risk factors and mental disorders: Insights into underlying neural mechanisms drawing on the example of urbanicity. *Der Nervenarzt*, 83(11):1403–9, November 2012.

H. Häfner, A. Riecher-Rössler, K. Maurer, B. Fätkenheuer, and W. Löffler. First Onset and Early Symptomatology of Schizophrenia A Chapter of Epidemiological and Neurobiological Research into Age and Sex Differences. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 242:109–118, 1992.

- H. Hori, N. Yamamoto, T. Fujii, T. Teraishi, D. Sasayama, J. Matsuo, Y. Kawamoto, Y. Kinoshita, M. Ota, K. Hattori, M. Tatsumi, K. Arima, and H. Kunugi. Effects of the CACNA1C risk allele on neurocognition in patients with schizophrenia and healthy individuals. *Scientific reports*, 2:634, January 2012.
- A. Jablensky. Schizophrenia: recent epidemiologic issues. *Epidemiologic reviews*, 17(1):10–20, January 1995.
- A. Jablensky. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 250: 274–285, 2000.
- A. Jablensky, N. Sartorius, G. Ernberg, M. Anker, A. Korten, J.E. Cooper, R. Day, and A. Bertelsen. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol. Med. Monogr. Suppl.*, 20:1–97, 1992.
- C. P. Jacob, T. T. Nguyen, A. Dempfle, M. Heine, C. Windemuth-Kieselbach, K. Baumann, F. Jacob, J. Prechtel, M. Wittlich, M. J. Herrmann, S. Gross-Lesch, K. P. Lesch, and A. Reif. A gene-environment investigation on personality traits in two independent clinical sets of adult patients with personality disorder and attention deficit/hyperactive disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 260(4):317–326, 2010.
- J. Jogia, G. Ruberto, G. Lelli-Chiesa, E. Vassos, M. Maierú, R. Tatarelli, P. Girardi, D. Collier, and S. Frangou. The impact of the CACNA1C gene polymorphism on frontolimbic function in bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 16(11): 1070–1, November 2011.
- S. R. Kay, A. Fiszbein, and L. A. Opler. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 13(2):261–76, 1987.
- M. Kempton, G. Ruberto, E. Vassos, R. Tatarelli, P. Girardi, D. Collier, and S. Frangou. Effects of the CACNA1C Risk Allele for Bipolar Disorder on Cerebral Gray Matter Volume in Healthy Individuals. *The American journal of psychiatry*, 166(12):1412–3, December 2009.
- K. S. Kendler, M. McGuire, A. Gruenberg, and D. Walsh. Schizotypal Symptoms and Signs in the Roscommon Family Study. *Archives of general psychiatry*, 52:296–303, 1995.
- J. G. Kerns. Schizotypy facets, cognitive control, and emotion. *Journal of abnormal psychology*, 115(3):418–27, August 2006.

- A. M. Klein and H. Glaesmer. Genetik, Gen-Umwelt-Interaktionen und Epigenetik bei der Entstehung depressiver Erkrankungen. *PPmP Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie*, 62(3-4):95–101, 2012.
- A. Kong, M. L. Frigge, G. Masson, S. Besenbacher, P. Sulem, G. Magnusson, S. A. Gudjonsson, A. Sigurdsson, A. Jonasdottir, W. S. W. Wong, G. Sigurdsson, G. B. Walters, S. Steinberg, H. Helgason, G. Thorleifsson, D. F. Gudbjartsson, A. Helgason, O. Th. Magnusson, U. Thorsteinsdottir, and K. Stefansson. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*, 488(7412):471–5, August 2012.
- L. Krabbendam and J. van Os. Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence—conditional on genetic risk. *Schizophrenia bulletin*, 31(4): 795–9, October 2005.
- A. Krug, V. Nieratschker, V. Markov, S. Krach, A. Jansen, K. Zerres, T. Eggermann, T. Stöcker, N. J. Shah, J. Treutlein, T. W. Mühleisen, and T. Kircher. Effect of CACNA1C rs1006737 on neural correlates of verbal fluency in healthy individuals. *NeuroImage*, 49(2):1831–6, January 2010.
- A. Krug, S. H. Witt, H. Backes, B. Dietsche, V. Nieratschker, N. J. Shah, M. M. Nöthen, M. Rietschel, and T. Kircher. A genome-wide supported variant in CACNA1C influences hippocampal activation during episodic memory encoding and retrieval. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 264(2):103–10, March 2014.
- L. Lacinová and F. Hofmann. Voltage-dependent calcium channels. *General physiology and biophysics*, 24 Suppl 1:1–78, 2005.
- J. E. Lansford, K. A. Dodge, G. S. Pettit, J. E. Bates, J. Crozier, and J. Kaplow. A 12-year prospective study of the long-term effects of early child physical maltreatment on psychological, behavioral, and academic problems in adolescence. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 156(8):824–830, 2002.
- J. H. Laub, D. S. Nagin, and R. J. Sampson. Trajectories of change in criminal offending: Good marriages and the desistance process. *American Sociological Review*, 63(2):225–238, 1998.
- F. Lederbogen, P. Kirsch, L. Haddad, F. Streit, H. Tost, P. Schuch, S. Wüst, J. C. Pruessner, M. Rietschel, M. Deuschle, and A. Meyer-Lindenberg. City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans. *Nature*, 474(7352):498–501, June 2011.
- K. W. Lee, P. S. Woon, Y. Y. Teo, and K. Sim. Genome wide association studies (GWAS) and copy number variation (CNV) studies of the major psychoses:

- what have we learnt? *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 36(1):556–71, January 2012.
- B. Leitch, A. Szostek, R. Lin, and O. Shevtsova. Subcellular distribution of L-type calcium channel subtypes in rat hippocampal neurons. *Neuroscience*, 164(2):641–57, December 2009.
- Y. M. Linney, R. M. Murray, E. R. Peters, A. M. MacDONALD, F. Rijsdijk, and P. C. Sham. A quantitative genetic analysis of schizotypal personality traits. *Psychological Medicine*, 33(5):803–816, July 2003.
- Y. Liu, D. H. Blackwood, S. Caesar, E. J. C. de Geus, A. Farmer, M. A. R. Ferreira, I. N. Ferrier, C. Fraser, K. Gordon-Smith, E. K. Green, D. Grozeva, H. M. Gurling, M. L. Hamshere, P. Heutink, P. A. Holmans, W. J. Hoogendijk, J. J. Hot-tenga, L. Jones, I. R. Jones, G. Kirov, D. Lin, P. McGuffin, V. Moskvina, W. A. Nolen, R. H. Perlis, D. Posthuma, E. M. Scolnick, A. B. Smit, J. H. Smit, J. W. Smoller, D. St Clair, R. van Dyck, M. Verhage, G. Willemsen, A. H. Young, T. Zandbelt, D. I. Boomsma, N. Craddock, M. C. O'Donovan, M. J. Owen, B. W. Penninx, S. Purcell, P. Sklar, and P. F. Sullivan. Meta-analysis of genome-wide association data of bipolar disorder and major depressive disorder. *Molecular psychiatry*, 16(1):2–4, January 2011.
- A. Maercker and F. Bromberger. Checklisten und Fragebogen zur Erfassung traumatischer Ereignisse in deutscher Sprache. *Trierer Psychologische Berichte*, 32(2):1–40, 2005.
- D. Malaspina, S. Harlap, S. Fennig, D. Heiman, D. Nahon, D. Feldman, and E. S. Susser. Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 58(4):361–7, April 2001.
- J. McGrath, O. El-Saadi, S. Cardy, B. Chapple, D. Chant, and B. Mowry. Urban birth and migrant status as risk factors for psychosis: an Australian case-control study. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 36(11):533–6, November 2001.
- J. McGrath, S. Saha, J. Welham, O. El Saadi, C. MacCauley, and D. Chant. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC medicine*, 2:13, April 2004.
- J. McGrath, T. H. Burne, F. Féron, A. Mackay-Sim, and D. W. Eyles. Developmental Vitamin D Deficiency and Risk of Schizophrenia : A 10-Year Update. *Schizophrenia bulletin*, 36(6):1073–1078, 2010.

- P. McGuffin, F. Rijsdijk, M. Andrew, P. Sham, R. Katz, and A. Cardno. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Archives of general psychiatry*, 60(5):497–502, May 2003.
- L. Mei and W. Xiong. Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia. *NIH Public Access*, 9(6):437–452, 2008.
- B. Miller, E. Messias, J. Miettunen, A. Alaräisänen, M. Järvelin, H. Koponen, P. Räsänen, M. Isohanni, and B. Kirkpatrick. Meta-analysis of paternal age and schizophrenia risk in male versus female offspring. *Schizophrenia bulletin*, 37(5):1039–47, September 2011.
- P. Miller, M. Byrne, A. N. N. Hodges, S. M. Lawrie, G. David, C. Owens, E. V. Johnstone, and D. G. Owens. Schizotypal components in people at high risk of developing schizophrenia : early findings from the Edinburgh High-Risk Study. *The British Journal of Psychiatry*, 180(2):179–184, 2002.
- S. Moosmang, N. Haider, N. Klugbauer, H. Adelsberger, N. Langwieser, J. Müller, M. Stiess, E. Marais, V. Schulla, L. Lacinova, S. Goebbels, K. Nave, D. R. Storm, F. Hofmann, and T. Kleppisch. Role of hippocampal Cav1.2 Ca²⁺ channels in NMDA receptor-independent synaptic plasticity and spatial memory. *The Journal of Neuroscience*, 25(43):9883–92, October 2005.
- P. B. Mortensen, C. B. Pedersen, T. Westergaard, J. Wohlfahrt, H. Ewald, O. Mors, P. K. Andersen, and M. Melbye. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *The New England journal of medicine*, 340(8):603–608, 1999.
- M. Nyegaard, D. Demontis, L. Foldager, A. Hedemand, T. J. Flint, K. M. Sorensen, P. S. Andersen, M. Nordentoft, T. Werge, C. B. Pedersen, D. M. Hougaard, P. B. Mortensen, O. Mors, and A.D. Borglum. CACNA1C (rs1006737) is associated with schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 15(2):119–21, February 2010.
- M. J. Owen, N. Craddock, and A. Jablensky. The genetic deconstruction of psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 33(4):905–11, July 2007.
- F. M. Paulus, J. Bedenbender, S. Krach, M. Pyka, A. Krug, J. Sommer, M. Mette, M. M. Nöthen, S. H. Witt, M. Rietschel, T. Kircher, and A. Jansen. Association of rs1006737 in CACNA1C with alterations in prefrontal activation and fronto-hippocampal connectivity. *Human brain mapping*, 35(4):1190–200, April 2014.
- C. B. Pedersen. Family history, place and season of birth as risk factors for schizophrenia in Denmark: a replication and reanalysis. *The British Journal of Psychiatry*, 179(1):46–52, July 2001.

- C. B. Pedersen and P. B. Mortensen. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Archives of general psychiatry*, 58(11):1039–46, November 2001.
- S. Purcell, N. R. Wray, J. L. Stone, P. M. Visscher, M. C. O'Donovan, P. F. Sullivan, and P. Sklar. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, 460(7256):748–52, 2009.
- A. Raine and D. Benishay. The SPQ-B: A Brief Screening Instrument for Schizotypal Personality Disorder. *Journal of Personality Disorders*, 9(4):346–355, 1995.
- J. Read, B. D. Perry, A. Moskowitz, and J. Connolly. The Contribution of Early Traumatic Events to Schizophrenia in Some Patients: A Traumagenic Neurodevelopmental Model. *Psychiatry*, 4:319–345, 2001.
- J. Read, J. van Os, A.P. Morrison, and C.A. Ross. Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 112(5):330–50, November 2005.
- S. Ripke and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511:421–427, July 2014.
- P. Roussos, S. G. Giakoumaki, A. Georgakopoulos, N. K. Robakis, and P. Bitsios. The CACNA1C and ANK3 risk alleles impact on affective personality traits and startle reactivity but not on cognition or gating in healthy males. *Bipolar disorders*, 13(3):250–9, May 2011.
- P. Roussos, P. Bitsios, S. G. Giakoumaki, M. M. McClure, E. A. Hazlett, A. S. New, and L. J. Siever. CACNA1C as a risk factor for schizotypal personality disorder and schizotypy in healthy individuals. *Psychiatry research*, 206(1):122–123, September 2012.
- M. Rutter. How the environment affects mental health. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 186:4–6, January 2005.
- M. Rutter, T. E. Moffitt, and A. Caspi. Gene-environment interplay and psychopathology: multiple varieties but real effects. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 47(3-4):226–61, 2006.
- S. Saha, D. Chant, J. Welham, and J. Mcgrath. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PloS one*, 2(5):e141, 2005.
- D. A. Schlosser, R. Pearson, V. B. Perez, and R. L. Loewy. Environmental Risk and Protective Factors and Their Influence on the Emergence of Psychosis. *Adolescent Psychiatry*, 2(2):163–171, 2012.

- J. Selten and E. Cantor-Graae. Social defeat: risk factor for schizophrenia? *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 187:101–102, 2005.
- J. Shi, J. B. Potash, J. A. Knowles, M. M. Weissman, W. Coryell, W. A. Scheftner, W. B. Lawson, J. R. DePaulo, P. V. Gejman, A. R. Sanders, J. K. Johnson, P. Adams, S. Chaudhury, D. Jancic, O. Evgrafov, A. Zvinyatskovskiy, N. Ertman, M. Gladis, K. Neimanas, M. Goodell, N. Hale, N. Ney, R. Verma, D. Mirel, P. Holmans, and D. F. Levinson. Genome-wide association study of recurrent early-onset major depressive disorder. *Molecular psychiatry*, 16(2):193–201, February 2011.
- A. Sipos, F. Rasmussen, G. Harrison, P. Tynelius, G. Lewis, D. A. Leon, and D. Gunnell. Paternal age and schizophrenia: a population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 329(7474):1070, November 2004.
- P. Sklar, J. W. Smoller, J. Fan, M. A. R. Ferreira, R. H. Perlis, K. Chambert, V. L. Nimgaonkar, M. B. McQueen, S. V. Faraone, A. Kirby, P. I. de Bakker, M. N. Ogdie, M. E. Thase, G. S. Sachs, K. Todd-Brown, S. B. Gabriel, C. Sougnez, C. Gates, B. Blumenstiel, M. Defelice, K. G. Ardlie, J. Franklin, W. J. Muir, K. A. McGhee, D. J. MacIntyre, A. McLean, M. VanBeck, A. McQuillin, N. J. Bass, M. Robinson, J. Lawrence, A. Anjorin, D. Curtis, E. M. Scolnick, M. J. Daly, D. H. Blackwood, H. M. Gurling, and S. M. Purcell. Whole-genome association study of bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 13(6):558–69, June 2008.
- S. A. Small, S. B. Schobel, R. B. Buxton, M. P. Witter, and C. A. Barnes. A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease. *Nature reviews. Neuroscience*, 12(10):585–601, October 2011.
- J. W. Smoller and C. T. Finn. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics*, 123C(1):48–58, November 2003.
- N. M. Soldatov. Genomic Structure of Human L-Type Ca²⁺ Channel. *Genomics*, 22(1):77–87, 1994.
- J. Spauwen, L. Krabbendam, R. Lieb, H. Wittchen, and J. van Os. Impact of psychological trauma on the development of psychotic symptoms: relationship with psychosis proneness. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 188:527–33, June 2006a.
- J. Spauwen, L. Krabbendam, R. Lieb, H. Wittchen, and J. van Os. Evidence that the outcome of developmental expression of psychosis is worse for adolescents growing up in an urban environment. *Psychological medicine*, 36(3): 407–15, March 2006b.

- N. C. Spitzer. Electrical activity in early neuronal development. *Nature*, 444 (7120):707–12, December 2006.
- I. Splawski, K. W. Timothy, and L. M. Sharpe. Ca V 1.2 Calcium Channel Dysfunction Causes a Multisystem Disorder Including Arrhythmia and Autism. *Cell*, 119(1):19–31, October 2004.
- R. Stamm and K. E. Bühler. Vulnerabilitätskonzepte bei psychischen Störungen. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*, 69:300–309, 2001.
- N. C. Stefanis, P. Delespaul, N. Smyrini, D. Lembesi, A. D. Avramopoulos, I. K. Evdokimidis, C. N. Stefanis, and J van Os. Is the excess risk of psychosis-like experiences in urban areas attributable to altered cognitive development? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 39:364–368, 2004.
- J. Strohmaier, M. Amelang, L. A. Hothorn, S. H. Witt, V. Nieratschker, D. Gerhard, S. Meier, S. Wüst, J. Frank, A. Loerbroks, M. Rietschel, T. Stürmer, and T. G. Schulze. The psychiatric vulnerability gene CACNA1C and its sex-specific relationship with personality traits, resilience factors and depressive symptoms in the general population. *Molecular psychiatry*, pages 1–7, June 2012.
- L. Sugaya, D. S. Hasin, and M. Olfson. Child physical abuse and adult mental health: A national study. *Journal of Traumatic Stress*, 25:384–392, 2012.
- P. F. Sullivan. Genetic epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, 157(10):1552–1562, 2000.
- P. F. Sullivan, K. S. Kendler, and M. C. Neale. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of general psychiatry*, 60, 2003.
- T. Tanabe, H. Takeshima, and A. Mikami. Primary structure of the receptor for calcium channel blockers from skeletal muscle. *Nature*, 1987.
- M. Thimm, T. Kircher, T. Kellermann, V. Markov, S. Krach, A. Jansen, K. Zerres, T. Eggermann, T. Stöcker, N. J. Shah, M. M. Nöthen, M. Rietschel, S. H. Witt, K. Mathiak, and A. Krug. Effects of a CACNA1C genotype on attention networks in healthy individuals. *Psychological medicine*, 41(7):1551–61, July 2011.
- D. Thomas. Gene–environment-wide association studies: emerging approaches. *Nature reviews. Genetics*, 11(4):259–72, April 2010.
- E. F. Torrey, J. Miller, R. Rawlings, and R. H. Yolken. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophrenia research*, 28:1–38, 1997.

- A. Uçok and S. Bikmaz. The effects of childhood trauma in patients with first-episode schizophrenia. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 116(5):371–7, November 2007.
- J. van Os, M. Hanssen, R. V. Bijl, and W. Vollebergh. Prevalence of Psychotic Disorder and Community Level of Psychotic Symptoms: An Urban-Rural Comparison. *Archives of general psychiatry*, 58(7):663–668, 2001.
- J. Van Os, M. Hanssen, M. Bak, R. V. Bijl, and W. Vollebergh. Do Urbanicity and Familial Liability Coparticipate in Causing Psychosis? *The American journal of psychiatry*, 160:477–482, 2003.
- J. van Os, C. B. Pedersen, and P. B. Mortensen. Confirmation of Synergy Between Urbanicity and Familial Liability in the Causation of Psychosis References. *The American journal of psychiatry*, 161:2312–2314, 2004.
- J. van Os, B. P. F. Rutten, and R. Poulton. Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophrenia bulletin*, 34(6):1066–82, November 2008.
- J. van Os, G. Kenis, and B. P. F. Rutten. The environment and schizophrenia. *Nature*, 468(7321):203–12, November 2010.
- P. H. Venables and N. A. Rector. The Content and Structure of Schizotypy : A Study Using Confirmatory Factor Analysis. *Schizophrenia bulletin*, 26(3): 587–602, 2000.
- M. G. Vollema and R. J. van den Bosch. The Multidimensionality of Schizotypy. *Schizophrenia bulletin*, 21(1):19–31, 1995.
- M. Weiser, J. van Os, A. Reichenberg, J. Rabinowitz, E. Kravitz, G. Lubin, M. Shmushkevitz, H. Y. Knobler, S. Noy, and M. Davidson. Social and cognitive functioning , urbanicity and risk for schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 191:320–324, 2007.
- M. Wessa, J. Linke, S. H. Witt, V. Nieratschker, C. Esslinger, P. Kirsch, O. Grimm, M. G. Hennerici, A. Gass, A. V. King, and M. Rietschel. The CACNA1C risk variant for bipolar disorder influences limbic activity. *Molecular psychiatry*, 15(12):1126–7, December 2010.
- WHO Report. The World Health Report - Mental Health: New Understanding, New Hope, unter: <http://www.who.int/whr/2001/en/> (abgerufen am: 21.03.2013). *WHO Library Cataloguing in Publication Data*, 2001.
- S. Zammit. Paternal age and risk for schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 183(5):405–408, November 2003.

Tabellenverzeichnis

1.1	Symptome der Schizophrenie nach ICD 10 (Dilling et al., 2005) . . .	12
1.2	Verlaufsformen der Schizophrenie nach ICD 10, (Dilling et al., 2005) 14	
3.1	Haupteffekt von CACNA1C rs1006737 auf Schizotypie	41
3.2	Haupteffekt von Kindheitstraumata auf Schizotypie	42
3.3	Deskriptive Statistik der Gen-Umwelt-Interaktion zwischen CACNA1C rs1006737 und Kindheitstrauma	44
3.4	Interaktionsmodell der Gen-Umwelt-Interaktion zwischen CACNA1C rs1006737 und Kindheitstrauma	45
3.5	Einfluss von Kindheitstraumata auf Schizotypie in den einzelnen Allelgruppen	47
3.6	Haupteffekt der Geburtssaison auf Schizotypie	49
3.7	Deskriptive Statistik der Gen-Umwelt-Interaktion zwischen CACNA1C rs1006737 und der Geburtssaison	50
3.8	Interaktionsmodell der Gen-Umwelt-Interaktion zwischen CACNA1C rs1006737 und der Geburtssaison	51
3.9	Einfluss der Geburtsmonate auf Schizotypie in den einzelnen Allelgruppen	52
3.10	Haupteffekt der Urbanizität auf Schizotypie	55
3.11	Deskriptive Statistik der Gen-Umwelt-Interaktion zwischen CACNA1C rs1006737 und Urbanizität	56
3.12	Interaktionsmodell der Gen-Umwelt-Interaktion zwischen CACNA1C rs1006737 und Urbanizität	57
3.13	Haupteffekt des Alter des Vaters auf Schizotypie	58
3.14	Deskriptive Statistik der Gen-Umwelt-Interaktion zwischen CACNA1C rs1006737 und dem Alter des Vaters	59
3.15	Interaktionsmodell der Gen-Umwelt-Interaktion zwischen CACNA1C rs1006737 und dem Alter des Vaters	60

Abbildungsverzeichnis

1.1	Schematische Darstellung eines spannungsabhängigen Calciumkanals. Das CACNA1C Gen kodiert für die porenformende $\alpha 1c$ Untereinheit. (Lacinová and Hofmann, 2005)	22
3.1	Haupteffekt von Kindheitstrauma auf Schizotypie Zu beobachten ist ein Dosis-Effekt. Mit der Anzahl der erlebten traumatischen Erfahrungen, steigen auch die SPQ-B Mittelwerte ($p=0,006$).	43
3.2	Gen-Umwelt-Interaktion zwischen CACNA1C rs1006737 und Kindheitstrauma Diese zeigt in der Nicht-Risikoallelgruppe GG sowohl für die traumatisierte Gruppe, wie auch die Nicht-traumatisierte Gruppe keinen großen Unterschied in den SPQ-B Mittelwerten. In der Risikoallelgruppe AA/AG werden signifikant höhere SPQ-B Mittelwerte in der Gruppe der traumatisierten Probanden erreicht, als in der Gruppe der Nicht-traumatisierten Probanden ($p=0,040$).	46
3.3	Auswirkung der Anzahl der Kindheitstraumata auf Schizotypie in der Risikoallelgruppe AA/AG Je mehr Traumata Probanden dieser Allelgruppe erlebten, desto höher ist die Ausprägung von schizotypen Merkmalen. Dieser Effekt ist auf einem Niveau von $p=0,008$ signifikant.	48
3.4	Auswirkung der Anzahl der Kindheitstraumata auf Schizotypie in der Nicht-Risikoallelgruppe GG Trotz steigender Anzahl an Kindheitstraumata bleibt die Ausprägung von schizotypen Merkmalen in dieser Allelgruppe annähernd gleich. Der Effekt ist nicht signifikant ($p=0,826$).	48
3.5	Gen-Umwelt-Interaktion zwischen CACNA1C rs1006737 und der Geburtssaison In der Gruppe der Nicht-Risikoallelträger GG sind geringfügige Unterschiede in der Höhe der SPQ-B Mittelwerte in Abhängigkeit der Geburtssaison zu verzeichnen. In der Gruppe der Risikoallelträger hingegen sind signifikant höhere SPQ-B Mittelwerte in der Gruppe der Probanden zu finden, die in den Risikomonaten geboren wurden ($p=0,003$).	51

- 3.6 **Auswirkung des Geburtsmonats auf Schizotypie in der Risikoallelgruppe AA/AG** Es konnte kein signifikanter Effekt der einzelnen Geburtsmonate auf die Schizotypie in der Risikoallelgruppe gemessen werden ($p=0,822$). Die höchste Ausprägung von schizotypen Merkmalen waren bei Personen zu beobachten, die in den Monaten Januar, Februar und Dezember geboren wurden. Die niedrigste Ausprägung der schizotypen Merkmale waren in den Monaten April, Juni und Juli zu sehen. 53
- 3.7 **Auswirkung des Geburtsmonats auf Schizotypie in der Nicht-Risikoallelgruppe GG** Es konnte kein signifikanter Effekt der einzelnen Geburtsmonate auf die Schizotypie in der Nicht-Risikoallelgruppe gemessen werden ($p=0,934$). Höchste Ausprägung von schizotypen Merkmalen waren bei Probanden mit den Geburtsmonaten April und Mai zu sehen. Die niedrigsten SPQ-B Mittelwerte hatten Probanden, die in den Monaten Januar, Februar und Oktober geboren wurden. 54
- 3.8 **Gen-Umwelt-Interaktion zwischen CACNA1C rs1006737 und Urbanizität** Es konnte keine signifikante Gen-Umwelt-Interaktion zwischen dem genetischen Risiko und dem Grad der Urbanizität festgestellt werden ($p=0,590$). 57
- 3.9 **Gen-Umwelt-Interaktion zwischen CACNA1C rs1006737 und Alter des Vaters** 0(blau)=Väter unter 31 Jahren 1(grün)=Väter über 31 Jahren Zu sehen ist ein positiver Trend ($p=0,087$) dahingehend, dass in der Nicht-Risikoallelgruppe GG Probanden mit Vätern über 30 Jahren bei Geburt höhere SPQ-B Mittelwerte erreichen, als Probanden mit jüngeren Vätern. In der Gruppe der Risikoallelgruppe AA/AG sind geringfügig höhere SPQ-B Mittelwerte der Probanden zu verzeichnen, die bei Geburt jüngere Väter hatten. 61

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die folgenden Damen und Herren:

In Homburg/Saar:

Becker	Montenarh
Bruns	Rettig
Hegetschweiler	Richter
Hoth	Schlenstedt
Jung	Schmitz
Kästner	Schwarz
Kappl	Speicher
Kirchhoff	Stahl
Krause	Stevens
Leinders-Zufall	Thiel
Lipp	Wennemuth
Mannowitz	Zimmermann
Mentres	Zufall

In Leicester:

Barnes-Davies	Hudman
Bu'lock	Morgan
Carson	Mulheran
Crick	Nanayakkara
Donga	Petersen
Ghosh	Stanley
Gulamhusein	Scurrah
Hales	

In Marburg an der Lahn:

Arenz	Kalder
Barth	Kann
Bartsch	Kappus
Bauer	Kill
Baum	Kim-Berger
Baumann	Kircher
Becker	Knipper
Bender	Klose
Bepler	König
Berger	Krones
Bien	Kruse
Bössner	Kühnert
Carl	Kuhnt
Czubayko	Kunsch
Dannlowski	Kussin
Dodel	Leube
Donner-Banzhoff	Lohoff
Efe	Mahnke
Engenhardt-Cabillic	Maier
Falkenberg	Maisch
Gebhardt	Mittag
Geks	Möller
Görg	Moll
Gress	Moosdorf
Haberhausen	Mueller
Hertl	Mutters
Heyse	Neubauer
Höffken	Nimsyk
Hofmann	Oertel
Hoyer	Opitz
Hundt	Pagenstecher
Fendrich	Pantazis
Fuchs-Winkelmann	Pfützner
Fritz	Plöger
Jerrentrup	Renz

Richter
Riera-Knorrenschild
Riße
Ritz
Roelcke
Ruchholtz
Saifert
Schäfer
Schmidt
Schneider
Schönbauer
Schwarting
Sekundo
Sevinc
Sommer
Steinfeldt
Steinkamp

Stibane
Strik
Subtil
Tackenberg
Thum
Timmesfeld
Toussaint
Vogelmeier
Vogt
Vorwerk
Wagner
Waldegger
Werner
Wittig
Wulf
Zemlin